

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. H. Hippus

und aus der Fachklinik für Psychiatrie und Neurologie in Regensburg

Vorstand: Priv. Doz. Dr. H. E. Klein

**DIE WIRKUNG VON ZOTEPIN (LODOPIN^R) AUF
DIE PRODUKTIVE UND MINUSSYMPТОМАТИК
SCHIZOPHRENER PATIENTEN**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Schmitt
Weiden
1988



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Priv. Doz. Dr. H. E. Klein

Berichterstatter:

Priv. Doz. Dr. D. Naber

Mitberichterstatter:

Mitbetreuung durch
den promovierten
Mitarbeiter:

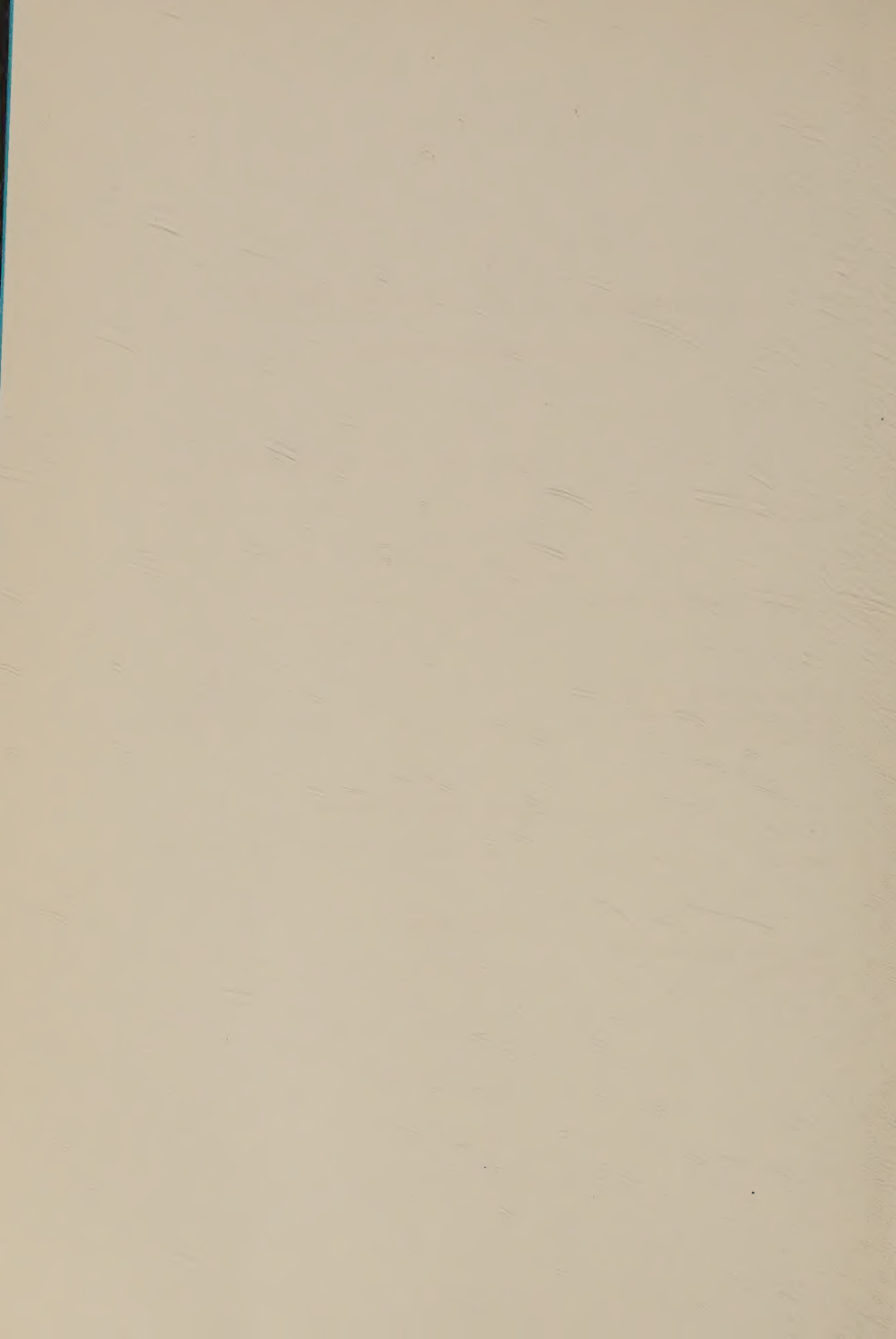
.....

Prof. Dr. W. Spann

Dekan:

Tag der mündlichen
Prüfung:

26.05.1988
.....



INHALTSVERZEICHNIS

1.0.	Einleitung	1
2.0.	Substanzbeschreibung	5
3.0.	Zielsetzung	8
4.0.	Methodik	8
5.0.	Ergebnisse	11
5.1.	Stichprobe	11
5.2.	Psychopathologie	13
5.2.1.	AMDP-Dokumentation	15
5.2.2.	Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)	22
5.2.3.	Andreasen-Skala	27
5.2.4.	Clinical Global Impressions (CGI)	30
5.2.5.	Nurses' Global Impressions (NGI)	36
5.3.	Dosierung	37
5.4.	Zusatzmedikation	38
5.5.	Körpergewicht	38
5.6.	Blutdruck und Puls	42
5.7.	Laborwerte	42
5.8.	EKG	42
5.9.	EEG	43
5.10.	Serum-Prolaktin-Spiegel	43
5.11.	Unerwünschte Wirkungen	43
6.0.	Diskussion	48
7.0.	Zusammenfassung	54
	Anhang: Kasuistiken	56
	Literaturverzeichnis	78

1.0 EINLEITUNG

Die Therapieversuche bei schizophrenen Patienten stützten sich vor der Entdeckung des Chlorpromazins vor allem auf die Behandlung mit Reserpin, Opium und auf Schlafkuren mit Hypnotika wie Barbituraten, Chloralhydrat, Paraldehyd und Brom. Weder diese pharmakologischen Behandlungsversuche, noch die milieu- und arbeitstherapeutischen Bemühungen erbrachten jedoch auch nur annähernd zufriedenstellende therapeutische Erfolge. Andere nicht-pharmakologische Therapien, wie die Elektrokrampftherapie und die durch Insulin induzierte Komabehandlung, waren zwar antipsychotisch wirksam, bargen aber auch gewichtige Nachteile und Gefahren in sich (27).

Bei dem ersten im Jahre 1952 entwickelten Neuroleptikum, dem Chlorpromazin, handelte es sich um ein Phenothiazin mit alipathischer Seitenkette. Phenothiazin-Abkömmlinge wurden zum erstenmal 1883 von BERNTHSEN synthetisiert. Phenothiazin selbst wurde zeitweilig als Wurmmittel und als Desinfizienz verwendet, erlangte aber wegen seiner Toxizität keine größere Bedeutung. In den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden weitere Phenothiazin-Abkömmlinge synthetisiert mit dem Ziel, Mittel gegen Protozoen zu entwickeln. Im Rahmen dieser Forschungen entdeck-

te man die antihistaminischen und sedierenden Eigenschaften des Promethazins.

Der entscheidende historische Schritt zur Entwicklung und Anwendung der Neuroleptika in der psychiatrischen Therapie war die Synthese des Chlorpromazin 1950 und die Entdeckung seiner antipsychotischen Wirksamkeit 1952 durch die Pioniere DELAY und DENIKER (8). Diese Autoren bezeichneten mit dem Begriff der Neuroleptika eine Gruppe von Substanzen, die durch ihre antipsychotische Wirkung und zugleich durch ihre extrapyramidalmotorischen Begleitwirkungen charakterisiert waren. Weitere Marksteine waren die Entdeckung des Haloperidol, dem ersten Vertreter der Neuroleptika aus der Gruppe der Butyrophenone, die auf der Suche nach wirksameren Analgetika von JANSSEN (19, 20) gefunden und 1959 in die Psychiatrie eingeführt wurden; später folgte die Entwicklung strukturchemisch und pharmakologisch andersartiger antipsychotischer Substanzen wie etwa des Clozapin.

Die heute gebräuchlichen Neuroleptika lassen sich in drei große Gruppen unterteilen:

- a) trizyklische Verbindungen (Phenothiazin-, Thioxanthen- und Dibenzoe-pin-Derivate)
- b) Butyrophenon- und Diphenylbutylpiperidin-Derivate
- c) Benzamid-Derivate

Reserpin, ein weiteres Antipsychotikum, ist heute nur noch von historischem Interesse, weil es als eine der ersten antipsychotisch wirksamen Substanzen charakterisiert werden konnte.

Pharmakologisch sind Neuroleptika Substanzen, die durch ihre antidopaminergen Eigenschaften, bedingt durch eine Blockade der Dopaminrezeptoren, charakterisiert sind. Beim Tier äußert sich diese Blockade durch motorische Störungen wie dem Fehlen jeder Spontanbewegung (Akinesie), einer erheblichen Steigerung des Muskeltonus (Rigor) und dem Verharren in einer passiv verursachten unnatürlichen Haltung (Katalepsie) bei erhaltener Erregbarkeit durch Umweltreize.

Beim Patienten können Neuroleptika in höherer Dosierung ähnliche Wirkungen hervorrufen. In unmittelbarem Anschluß daran, daß allen Neuroleptika eine antidopaminerge Wirkung zu eigen ist, liegt es deshalb nahe, auch die antischizophrene klinische Wirksamkeit den antidopaminergen Eigenschaften dieser Pharmaka zuzuschreiben.

Trotz der engen Koppelung von extrapyramidalmotorischer und antipsychotischer Wirkung auch bei strukturell ganz unterschiedlichen Neuroleptika wie den

Phenothiazinen und den Butyrophenonen hat sich die Vorstellung, dieser Zusammenhang sei regelhaft und unabdingbar, nicht halten lassen. Zu dieser Erkenntnis haben nicht zuletzt einige neue Substanzen beigetragen, deren antipsychotische Wirkung klinisch zweifelsfrei bewiesen ist, die aber keine extrapyramidalmotorischen Begleitwirkungen haben. Insbesondere die Entwicklung des Clozapin hat zur Problematisierung und zu einer Überprüfung bisher fast dogmatisch angenommener Modellvorstellungen in Theorie, Forschung und Klinik geführt (37). Auch einige andere Substanzen haben zu neuen Überlegungen und zur kritischen Prüfung etwa der Hypothese der Dopamin-Rezeptor-Blockade als entscheidendem Wirkungsmechanismus der Neuroleptika Anlaß gegeben. Die Erfahrungen mit Clozapin machen wahrscheinlich, daß neben der antidopaminergen Wirksamkeit noch andere Mechanismen eine antipsychotische Wirkung vermitteln können. Im unmittelbaren Anschluß bei vielen schizophrenen Patienten sind die therapeutischen Wirkungen der klassischen Neuroleptika ungenügend, zudem belasten die neuroleptischen Nebenwirkungen (Parkinsonismus, tardive Dyskinesien) den Therapieerfolg schwer. Der ermutigende Fortschritt in den pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten durch die Entwicklung von Clozapin wird durch die vergleichsweise häufig unter diesem Medikament auftretenden Agranulozytosen ge-

trübt. Es bleibt deshalb ein zentrales Anliegen der Therapieforschung, weiterhin nach antipsychotisch wirksamen Medikamenten zu suchen, die bei einer verbesserten klinischen Zuverlässigkeit mit weniger unerwünschten Wirkungen belastet sind.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine neuentwickelte Substanz, nämlich Zotepin, die bereits in einigen vorklinischen und klinischen Prüfungen therapeutische Fortschritte erkennen ließ, in einer offenen klinischen Prüfung bei schizophrenen Patienten näher zu untersuchen.

2.0. SUBSTANZBESCHREIBUNG

Zotepin ist ein neues mittelpotentes trizyklisches Neuroleptikum aus der Reihe der Dibenzo-Thiepine. Es wurde von Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd. entwickelt und ist in Japan seit Februar 1982 unter dem Handelsnamen " Lodopin^R " auf dem Markt. Der chemische Name ist 2-chloro-11-(2-dimethylaminoethoxy) dibenzo-(d.f.)-thiepin. Zotepin unterscheidet sich von den Phenothiazinen in seiner chemischen Struktur (Fig.1) durch einen zentralen heptazyklischen Ring mit einer Doppelbindung zwischen den Pos.10 und 11 anstelle des herkömmlichen hexazyklischen Zentralrings. Das Mole-

kulargewicht beträgt 331.86, die Molekularformel lautet $C_{18}H_{18}ClNOS$.

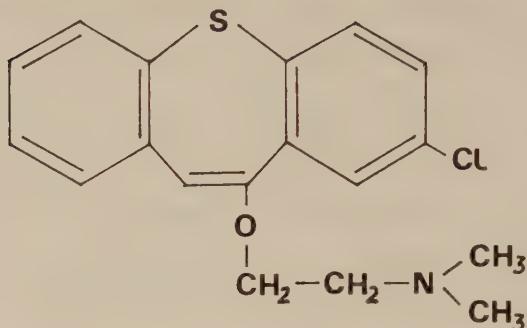


Fig.1 Zotepin

Pharmakokinetische Untersuchungen an Tieren ergaben, daß der Wirkstoff nach intravenöser oder oraler Gabe sich rasch in den Organen verteilt. Besonders hohe Konzentrationen treten in der Lunge und in den Eliminationsorganen auf. Aus dem Gastrointestinaltrakt wird Zotepin gut und rasch resorbiert. Die Elimination erfolgt relativ langsam, bei Ratten und auch bei anderen Spezies wird der Wirkstoff vorwiegend biliär ausgeschieden. Bei allen untersuchten Tierarten erfolgt die Exkretion fast ausschließlich in metabolisierter Form. Als Hauptmetaboliten wurden Desmethylzotepin-S-oxid und 7-Hydroxy-desmethyl-

zotepin-O-sulfat nachgewiesen. Das Metaboliten-spektrum in der Galle entsprach dem in Urin. Bei Rattenversuchen wurden in der Milch etwa die halben Wirkstoffkonzentrationen wie im Serum gefunden. Die $c_{\max}$ -Werte in der Milch wurden ca. 6 Stunden nach Applikation erreicht.

Beim Menschen wird die Substanz nach oraler Gabe ebenfalls rasch resorbiert. Die maximalen Plasmaspiegel werden nach 1 - 2 Stunden erreicht. Wie bei den Tierversuchen wird die Verbindung auch beim Menschen vorwiegend in Form von Metaboliten ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 8 Stunden.

Die Substanz ähnelt chemisch dem Clozapin und besitzt aufgrund pharmakologischer und biochemischer Untersuchungsergebnisse ein breites Wirkungsspektrum, das dem der klassischen Neuroleptika aus den Reihen der Phenothiazine und Thioxanthene gleicht. Ein Vorteil dieser Substanz liegt in den bis jetzt beobachteten geringen und schwach auftretenden Nebenwirkungen, vor allem im Bereich der Extrapyrnidalmotorik.

Zotepin zeigte bis jetzt in verschiedenen japanischen Untersuchungen an ca. 700 Fällen eine gute antipsychotische Wirksamkeit, die bereits inner-



halb der ersten Behandlungstage auftrat, des weiteren gute sedierende und aktivierende Eigenschaften. Aufgrund der EEG-Resultate soll Zotepin keine Vigilanzerniedrigung hervorrufen; zudem wird der Substanz wegen der aktivierenden Eigenschaften eine positive Beeinflussung der Minus-Symptomatik zugeschrieben.

3.0. ZIELSETZUNG

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, im Rahmen einer Pilotstudie Zotepin hinsichtlich seiner antipsychotischen Wirksamkeit und Verträglichkeit unter Berücksichtigung auftretender Nebenwirkungen bei schizophrenen Patienten zu untersuchen.

4.0. METHODIK

4.1. Art der Untersuchung

Offene Prüfung von Zotepin unter stationärer Beobachtung.

4.2. Patientenauswahl

Es wurden 15 Patienten beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 18 und 60 Jahren sowohl mit Ersterkrankung als auch mit Exazerbation einer bekannten Schizophrenie, die den Nummern 295.1, 295.2, 295.3 und 295.6 nach der ICD-Nomenklatur (9.Revision) zu-

geordnet werden konnten, in die Untersuchung einbezogen. Patienten mit einer bekannten schizo-affektiven Psychose (ICD Nr. 295.7) wurden nicht berücksichtigt. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein informiertes Einverständnis in Anlehnung an KMS, Nr. V 101 863 - I A 8 - 5/112614.

4.3. Ausschlusskriterien

- schwere körperliche Erkrankungen
- Sucht
- Demenz
- Epilepsie
- neurologische Erkrankungen
- Medikamentenallergie
- Hypotonie
- Gravidität

4.4. Behandlungsdauer

Mit Neuroleptika vorbehandelte Patienten wurden nach einer wash-out-Periode von 3 - 5 Tagen, mit Depotneuroleptika vorbehandelte Patienten nach 2 - 3 Wochen in die Studie aufgenommen. Als Behandlungszeitraum mit Zotepin waren 28 Tage vorgesehen.

4.5. Dosierung

Zotepin lag in Kapseln zu 50 mg und 100 mg vor; initial wurden etwa 3 x 50 mg/die gegeben und bei Bedarf bis zu 450 mg/die gesteigert bei einer vorgegebenen Grenzdosis von 500 mg/die.

4.6. Begleitmedikation

Bei Schlafstörungen wurde Chloralduurat, bei Unruhezuständen Atosil bis 200 mg/die, bei extrapyramidal-motorischen Störungen Akineton nach Bedarf, bei Hypotonie bzw. Orthostase Dihydergot ret. verabreicht.

4.7. Zusatzuntersuchungen

- Blutdruck und Puls täglich
- Körpergewicht wöchentlich
- EEG- und EKG-Kontrollen an den Tagen 0, 14 und 28
- Laboruntersuchungen an den Tagen 0, 7, 14, 21 und 28 (BKS, großes Blutbild, Gesamtbilirubin, Harnstoff, Kreatinin, Na, K, AP, GOT, GPT, Gamma-GT, Cholesterin, Triglyzeride und Urinstatus)
- Serum-Prolaktin-Spiegel an den Tagen 0, 7, 14, 21 und 28 (um 8.00 Uhr morgens vor Medikamenteneinnahme)

4.8 Abbruchkriterien

- Verschlechterung des psychopathologischen Bildes
- Verschlechterung der Laborparameter
- des EEG
- des EKG
- Ablehnung der weiteren Behandlung

4.9. Untersuchungsinstrumente

- AMDP 3 + 4 an den Tagen 0, 3, 5, 7, 14, 21 und 28
- Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) an den Tagen: 0, 3, 5, 7, 14, 21 und 28
- Andreasen-Skala an den Tagen 0, 7, 14, 21 und 28
- Clinical Global Impressions (CGI) an den Tagen 0, 3, 5, 14, 21 und 28
- Nurses Global Impressions (NGI) an den Tagen 0, 3, 5, 7, 14, 21 und 28
- Beurteilung des extrapyramidalmotorischen Systems nach Webster und Simpson an den Tagen 0, 3, 5, 7, 14, 21 und 28

5.0. ERGEBNISSE

5.1. Stichprobe

In die Untersuchung wurden insgesamt 15 stationäre Patienten aufgenommen, neun von der Psychiatrischen Universitätsklinik München (Pat.Nr. 1 - 9) und sechs vom Bezirkskrankenhaus Regensburg (Pat.Nr. 10 - 15), davon waren acht Männer und sieben Frauen (München: 3 Männer, 6 Frauen; Regensburg: 5 Männer, 1 Frau). Das Durchschnittsalter betrug 37.7 Jahre (München: 35.3, Regensburg: 41.3 Jahre), der älteste Patient war 55, der jüngste 23 Jahre alt. Die Krankheitsdauer lag zwischen wenigen Wochen und 24 Jahren.

Die Verteilung der Fallzahlen nach der ICD-Nomenklatur auf die beiden Kliniken im Überblick:

Diagnose ICD-Nr.	295.1	295.2	295.3	295.6	295.7	295.3 DD295.7
München	1	-	5	-	1	2
Regensburg	-	-	3	3	-	-
Gesamt	1	-	8	3	1	2

In vier Fällen wurde die Zotepinbehandlung vorzeitig beendet:

- Pat.Nr.2 verweigerte die Medikation am 24.Tag
- Pat.Nr.3 äußerte Suizidgedanken und wurde vorsorglich am 20.Tag aus der Untersuchung genommen
- Pat.Nr.5 lehnte am 25.Tag eine weitere Dosiserhöhung ab
- Pat.Nr.15 drängte am 26.Tag wegen des Weihnachtsfestes auf Entlassung

Bei Pat.Nr.4 stellte sich während der Behandlung die Diagnose " schizo-affektive Psychose " heraus, deren Berücksichtigung in der Studie ursprünglich nicht vorgesehen war. Wegen der guten Wirksamkeit wurde die Zotepintherapie weitergeführt und die

Ergebnisse mitgewertet.

Die Pat.Nr. 2 und 3 wurden zunächst unter die Diagnose " paranoid - halluzinatorische Schizophrenie " eingestuft, im weiteren Verlauf konnte jedoch differentialdiagnostisch eine " schizo - affektive Psychose " nicht sicher ausgeschlossen werden.

Die Pat.Nr. 5 und 15 schieden nur wenige Tage vor dem vorgesehenen Behandlungsende aus der Untersuchung aus; der Befund am Tag des Abbruchs wurde in die Wertung mit einbezogen.

In der folgenden Tabelle 1 sind die Grunddaten aller Patienten zusammengefaßt.

5.2. Psychopathologie

Vorbemerkung:

Die Auswertung der psychopathometrischen Instrumente AMDP, BPRS und Andreasen-Skala erfolgte sowohl summarisch über alle 15 Patienten als auch über die neun Fälle der Universitätsklinik München und die sechs des Bezirkskrankenhauses Regensburg getrennt. Diese Aufschlüsselung ergab nur bei wenigen Syndromen bzw. Syndrom-Komplexen deutliche Abweichungen. Es wird deshalb auf eine gesonderte graphische Darstellung der Ergebnisse der beiden

ANAMNESEDATEN DER PATIENTEN

Pat.Nr.	Sex	Alter	ICD-Nr.	stat. Aufnahme	Behandlungs- dauer mit Zotepin
1	w	34	295.3	1	32 Tage
2	w	46	295.3 DD295.7	2	23 Tage
3	w	28	295.3 DD295.7	1	19 Tage
4	w	33	295.7	1	28 Tage
5	w	34	295.3	3	24 Tage
6	w	30	295.1	4	32 Tage
7	m	44	295.3	4	28 Tage
8	m	26	295.3	2	32 Tage
9	m	23	295.3	1	31 Tage
10	m	55	295.6	wieder- holte	28 Tage
11	m	31	295.6	wieder- holte	28 Tage
12	m	45	295.3	2	28 Tage
13	w	53	295.3	3	28 Tage
14	m	36	295.6	wieder- holte	28 Tage
15	m	28	295.3	2	25 Tage

Tabelle 1

Patientengruppen verzichtet und auf die Differenzen bei der Abhandlung der betroffenen Syndrome im Text hingewiesen.

5.2.1. AMDP-Dokumentation

Die Einzelmerkmale der Dokumentationsbelege 3 und 4 (psychischer Befund und somatischer Befund) des AMDP-Systems (4) wurden auf zwölf Syndromgruppen nach Angst et al. (3) aufgeteilt und der Grad der Veränderung während des Behandlungszeitraumes an den jeweiligen Untersuchungstagen varianzanalytisch erfaßt, wobei die Ergebnisse an diesen Tagen zum Ausgangsbefund (Tag 0) in Beziehung gesetzt wurden (student-t-test für abhängige Stichproben). Wie in den Abbildungen 1 - 12 wiedergegeben, kam es unter der Behandlung mit Zotepin bei zehn Syndromen zu einer signifikanten Besserung der Symptomatik, während bei zwei Syndromen keine wesentliche Änderung festgestellt werden konnte.

Die zwölf Syndrome im einzelnen:

- apathisches Syndrom

Abb.1 zeigt den Verlauf des apathischen Syndroms. Wie ersichtlich, kam es erst nach dreiwöchiger Zotepinbehandlung zu einer signifikanten Besserung ($n = 14$, $t = 2.30$, $p \leq 0.05$), die nach der 4. Woche nicht mehr nachzuweisen war.

- halluzinatorisch-desintegratives Syndrom

In Abb.2 sieht man bereits nach einer Behandlungsdauer von 3 Tagen eine signifikante Besserung der Symptomatik $p \leq 0.05$ ($n = 15$, $t = 2.97$), die während der weiteren Behandlung noch deutlich zunimmt. Nach 5 Tagen wird eine signifikante Besserung von $p \leq 0.01$ ($n = 15$, $t = 3.08$) und am 7. Tag von $p \leq 0.001$ ($n = 15$, $t = 5.04$) erreicht. An den restlichen Untersuchungstagen trat eine Stabilisierung auf dem hohen Signifikanzniveau von $p \leq 0.0001$ ein.

- Hostilitäts-Syndrom

Auch dieses Syndrom sprach sehr gut auf Zotepin an, wie aus Abb.3 ersichtlich. Am 3. Tag lag die Signifikanz der Besserung bei $p \leq 0.05$ ($n = 15$, $t = 2.93$), an den folgenden Untersuchungstagen bis zur 3. Woche bei $p \leq 0.0001$ und am Behandlungsende bei $p \leq 0.001$ ($n = 13$, $t = 3.81$).

- Manisches Syndrom

Das manische Krankheitsbild wurde ebenfalls sehr günstig beeinflusst (Abb.4). Am 5. Behandlungstag betrug die signifikante Besserung $p \leq 0.05$ ($n = 15$, $t = 2.62$), am 7. Tag erreichte sie $p \leq 0.01$ ($n = 15$, $t = 3.99$) und blieb bei diesem Wert bis zum 28. Tag.

- somatisch-depressives Syndrom

Abb.5 stellt den Verlauf des somatisch-depressiven Syndroms dar. Bereits am 3., 5. und 7. Behandlungstag zeigte sich eine Besserung des Zustandsbildes mit einer Signifikanz von $p \leq 0.001$, am 14. und 21. Tag von $p \leq 0.01$ und erreichte am 28. Tag wieder den Wert von $p \leq 0.001$ ($n = 13$, $t = 4.14$).

Bei diesem Syndrom ergab sich eine deutliche Abweichung bei der getrennten Auswertung der beiden Patientengruppen. Während bei den sechs Patienten des BKH Regensburg die Signifikanz der Besserung an keinem Tag $p \leq 0.05$ erreichte, trat bei der Münchener Gruppe am 3., 5. und 7. Untersuchungstag die gleich hohe Signifikanz wie bei der Gesamtgruppe auf ($p \leq 0.001$); nach zwei und drei Wochen lag sie bei $p \leq 0.05$ und nach vier Wochen bei $p \leq 0.01$ ($n = 7$, $t = 4.14$).

- paranoides Syndrom

Während der Untersuchungstage drei und fünf kam es zu einer signifikanten Besserung von $p \leq 0.01$, die ab dem 7. Tag bis zum Behandlungsende auf die Signifikanz $p \leq 0.001$ anstieg. (Abb.6).

- katatonies Syndrom

Den Verlauf dieses Syndroms gibt die Abb.7 wieder. Bereits am 3. Behandlungstag stellte sich eine sig-

nifikante Besserung von $p \leq 0.01$ ($n = 15$, $t = 3.75$) ein, die in der 3. und der letzten Behandlungswoche noch deutlicher wurde ($p \leq 0.001$).

- gehemmt-depressives Syndrom

Abb.8 stellt den Verlauf des gehemmt-depressiven Syndroms dar. Nach drei Tagen zeigte sich eine signifikante Besserung von $p \leq 0.05$ ($n = 15$, $t = 2.76$), die kontinuierlich bis zum Behandlungsende ($n = 13$, $t = 5.62$, $p \leq 0.001$) zunahm.

- hypochondrisches Syndrom

Hier zeigt sich erstmals am 7. Tag eine signifikante Besserung von $p \leq 0.001$ ($n = 15$, $t = 5.79$), die bis Ende der Behandlung fort dauerte (Abb.9).

- psycho-organisches Syndrom

Wie aus Abb.10 ersichtlich, trat ein statistisch nachweisbarer positiver Effekt am 3. Tag ein $p \leq 0.05$ ($n = 15$, $t = 2.80$), am 5. Tag erreichte er die Signifikanz von $p \leq 0.01$ ($n = 15$, $t = 3.87$) und an den folgenden Untersuchungszeitpunkten jeweils $p \leq 0.001$.

- Beim vegetativen und beim neurologischen Syndrom konnte statistisch keine Befundbesserung nachgewiesen werden (Abb.11 und 12).

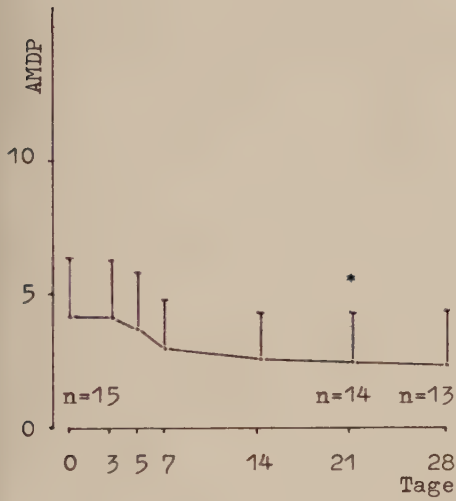


Abb.1 apathisches Syndrom

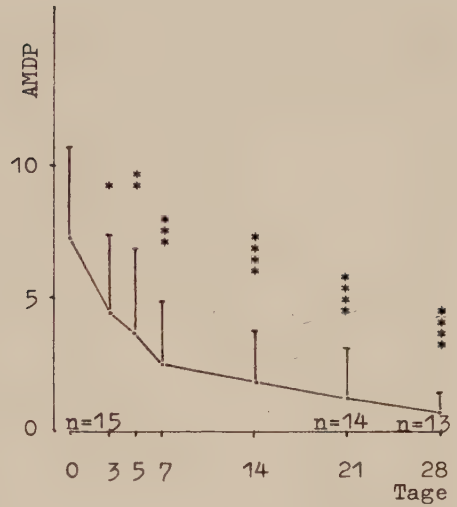


Abb.2 Halluz.-desintegratives Syndrom

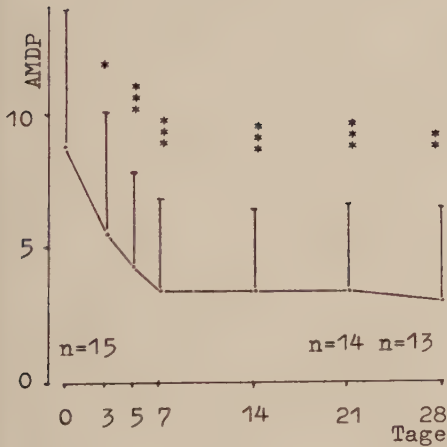


Abb.3 Hostilitäts-Syndrom

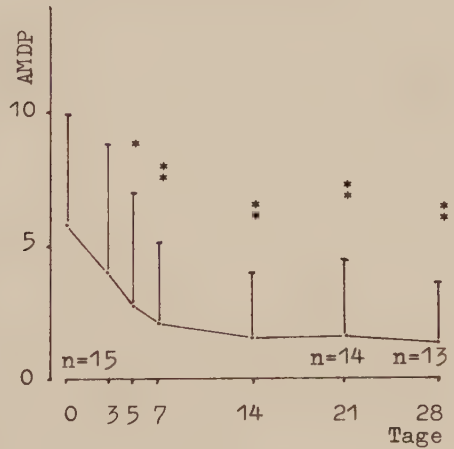
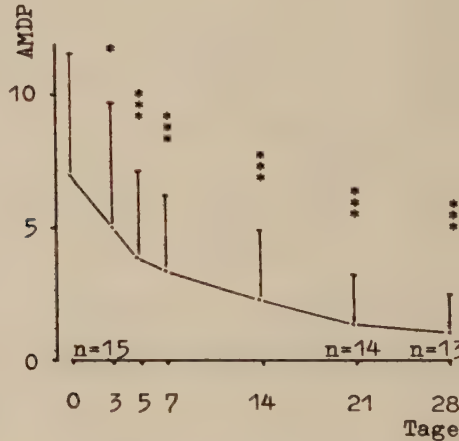
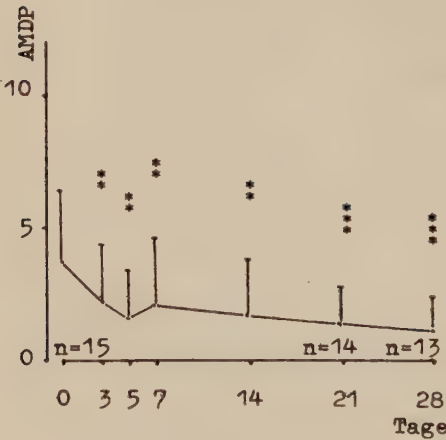
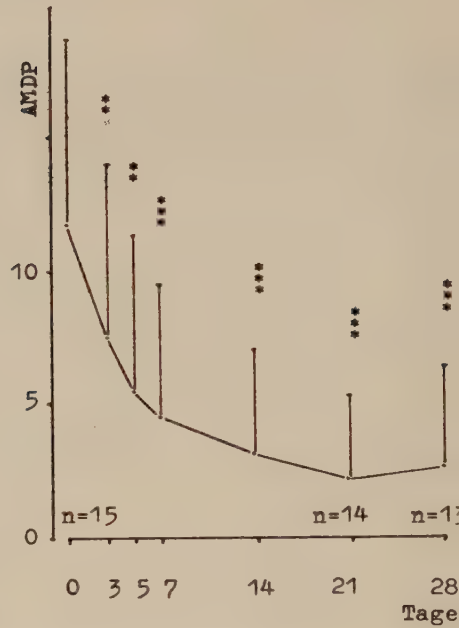
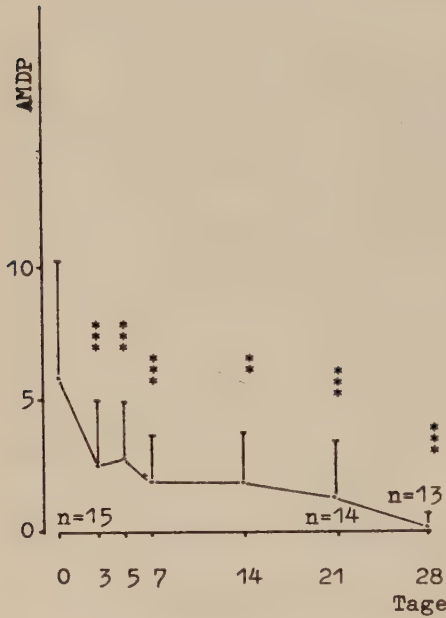


Abb.4 Manisches Syndrom

Verlauf der AMDP-Syndrome



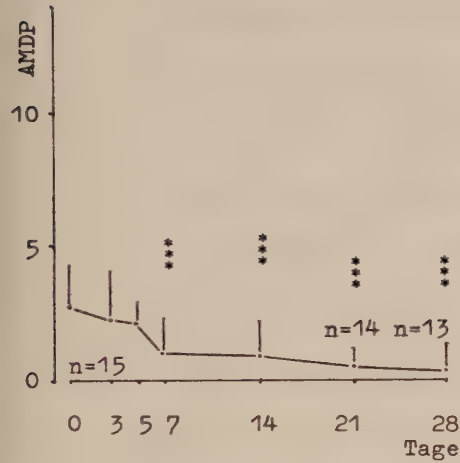


Abb. 9 Hypochondrisches S.

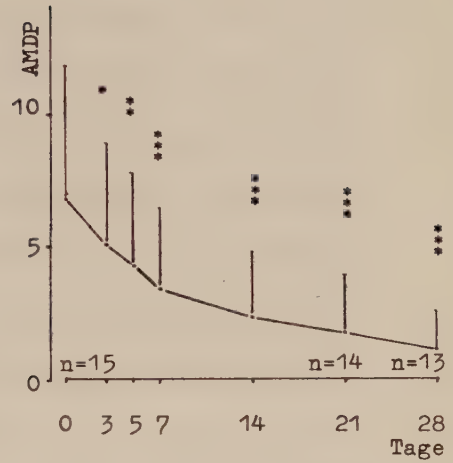


Abb. 10 Psychoorganisches S.

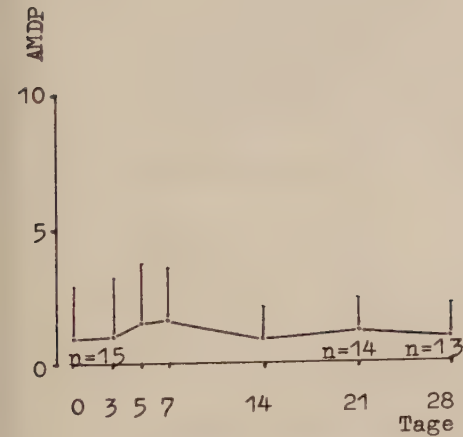


Abb. 11 Vegetatives Syndrom

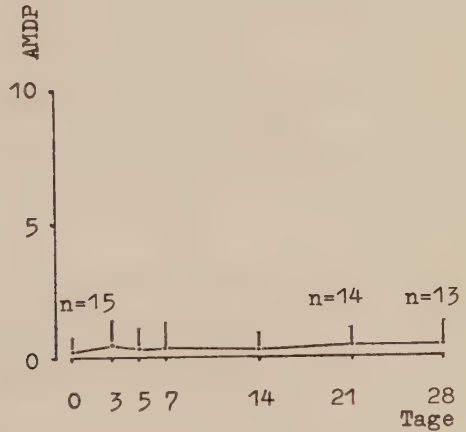


Abb. 12 Neurologisches S.

Verlauf der AMDP-Syndrome

5.2.2. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

Diese Fremdbeurteilungsskala ermöglicht die Einstufung der psychischen Situation des Patienten. Dabei kann der Untersucher anhand von 18 Beurteilungskriterien das Vorhandensein bzw. den Ausprägungsgrad der einzelnen Symptome erfassen und die Ergebnisse an den jeweiligen Untersuchungstagen zum Ausgangsbefund am Tag 0 in Beziehung setzen. Die Bewertung der Einzelsymptome erfolgt anhand einer siebenstufigen Skala, die dem Untersucher vom Schweregrad 1 = " nicht vorhanden " über 2 = " sehr gering " bis hin zu 7 = " extrem stark " eine exakte Einordnung ermöglicht. Zusätzlich zu dem ermittelten Gesamtscore wurden die 18 Kriterien auf fünf Syndromgruppen aufgeteilt und getrennt bewertet, und die Ergebnisse wie bei der AMDP-Dokumentation varianzanalytisch berechnet. Diese fünf Hauptgruppen beinhalten die Syndrome

1. Angst, Depression (ANDP)
2. Anergie (ANER)
3. Denkstörung (THOT)
4. Aktivierung (ACTV)
5. Feindseligkeit, Mißtrauen (HOST)

Die BPRS wurde wie bereits erwähnt an den Tagen 0, 3, 5, 7, 14, 21 und 28 eingesetzt.

- BPRS-Summenscore

Abb.13 gibt den Verlauf des psychopathologischen Zustandes wieder, gemessen anhand des BPRS-Summenscores. Die Mittelwerte fallen bis zum 7. Tag steil und fast linear ab, dann flacher, aber kontinuierlich bis zum Behandlungsende am 28. Tag. Die Signifikanz der Besserung betrug an den Tagen drei und fünf $p \leq 0.001$, an den restlichen Untersuchungstagen sogar $p \leq 0.0001$.

- ANDP

Wie aus Abb.14 ersichtlich, trat eine Besserung des Krankheitsbildes "Angst/Depression" am 5. Tag mit einer Signifikanz von $p \leq 0.05$ ($n = 15$, $t = 2.26$) auf, am 7. Untersuchungstag von $p \leq 0.01$ ($n = 15$, $t = 3.71$) und am 14. Tag von $p \leq 0.001$ ($n = 15$, $t = 4.73$). Am 21. Tag lag sie bei $p \leq 0.05$ ($n = 14$, $t = 2.51$) und bei Untersuchungsende bei $p \leq 0.01$ ($n = 13$, $t = 3.94$).

- ANER

Das Syndrom "Anergie" zeigte eine Besserung erst nach der 2. und 3. Behandlungswoche ($p \leq 0.05$), die am 28. Tag nicht mehr nachweisbar war (Abb.15).

Auch hier kam es zu einer deutlichen Abweichung der Münchener von der Regensburger Patientengruppe. Bei der Regensburger Gruppe trat vom 7.

bis zum 28. Tag eine Signifikanz der Besserung von $p \leq 0.05$ auf, die bei den Münchener Patienten zu keinem Untersuchungszeitpunkt erreicht wurde.

- THOT

Abb.16 gibt das sehr gute Ansprechen des Syndroms " Denkstörung " auf die Zotepin-Therapie wieder. Bereits nach 3 Tagen betrug die Signifikanz der Besserung $p \leq 0.01$ ($n = 15$, $t = 3.87$), nach 5 Tagen $p \leq 0.001$ ($n = 15$, $t = 4.51$) und erreichte an den übrigen Untersuchungstagen jeweils $p \leq 0.0001$.

- ACTV

Auch das Syndrom " Aktivierung " reagierte sehr gut auf Zotepin. Die Signifikanz der Besserung erreichte an den Tagen 3 und 5 den Wert $p \leq 0.01$, nahm nach der 1. und 2. Behandlungswoche auf $p \leq 0.001$ zu und lag nach der 3. und 4. Woche wieder bei $p \leq 0.01$ (Abb.17).

- HOST

Abb.18 zeigt die ebenfalls sehr gute Wirksamkeit auf den Syndromenkomplex " Feindseligkeit/Mißtrauen ". Die Signifikanz der Besserung nahm von $p \leq 0.05$ ($n = 15$, $t = 2.82$) am 3. Tag auf $p \leq 0.001$ an den Tagen 5 bis 21 zu und lag nach Abschluß der Behandlung bei $p \leq 0.01$ ($n = 13$, $t = 4.19$).

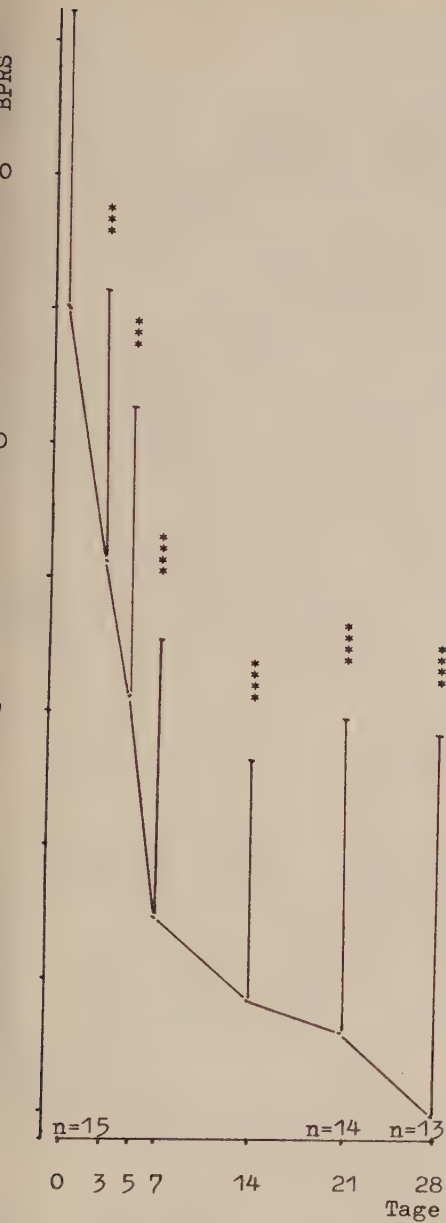


Abb.13 BPRS-Summenscore

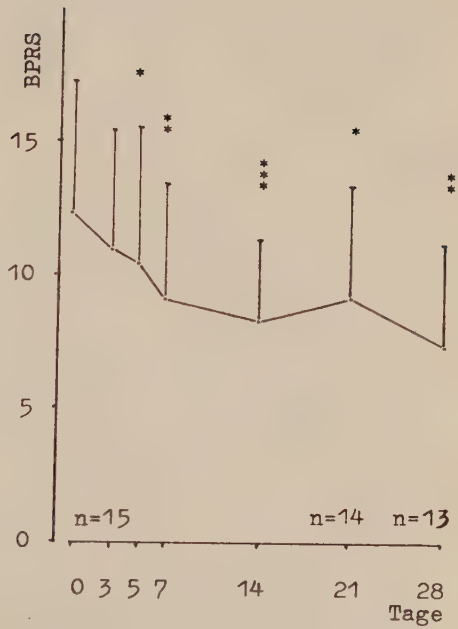
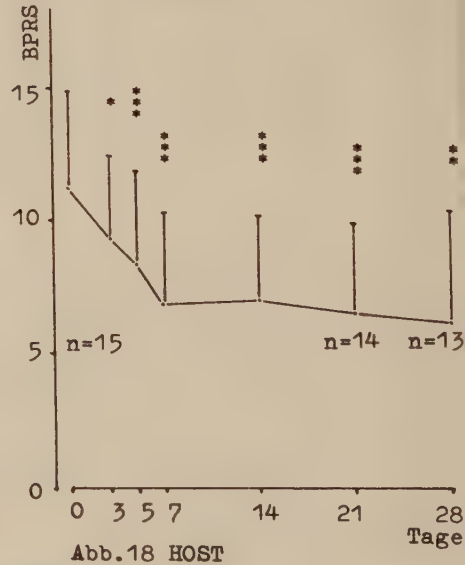
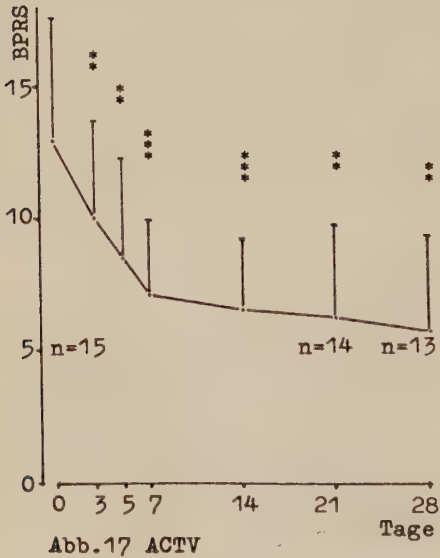
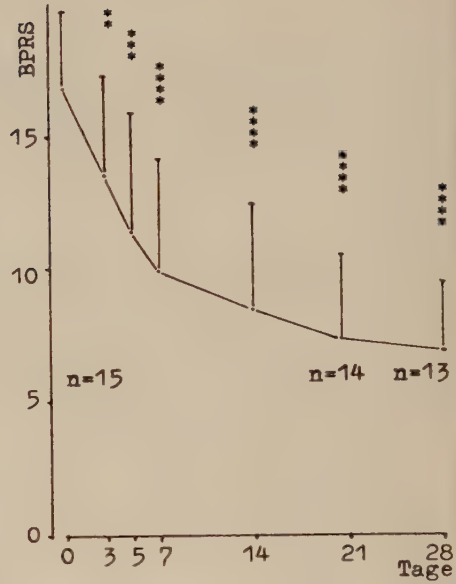
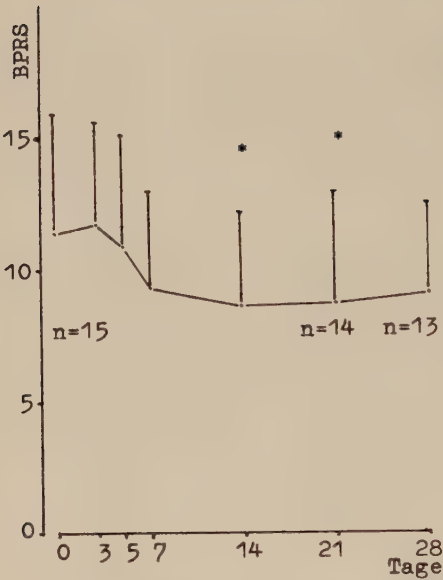


Abb.14 ANDP

Verlauf der BPRS



5.2.3. Andreasen-Skala

Zur Beurteilung der Minussymptomatik wurde die Andreasen-Skala benutzt, die von N.C. Andreasen, M.D., PhD, Department of Psychiatrie, University of Iowa City entwickelt wurde und in der Münchener Version nach Ackenheil-Dieterle-Eben, Psychiatrische Klinik der Universität München, 1984, zur Anwendung kam.

Sie erfaßt mit insgesamt 30 Phänomenen fünf Syndromgruppen, und zwar

1. Affektverflachung - Affektstarrheit
2. Alogie - Paralogie
3. Abulie - Apathie
4. Anhedonie - Assozialität
5. Aufmerksamkeit

Die Beurteilung nach dieser Skala erfolgte wie bereits erwähnt, an den Tagen 0, 7, 14, 21 und 28.

Es wurden wie bei der BPRS sowohl der Gesamtscore als auch die einzelnen Symptomgruppen getrennt ausgewertet. Die Ergebnisse wurden wieder varianzanalytisch berechnet.

- Andreasen-Skala - Summenscore

Abb.19 veranschaulicht den Verlauf des Zustandsbildes anhand des Summenscores. Die Mittelwerte fallen von Beginn an bis zum 21. Untersuchungs-

tag fast linear ab und gehen dann bis Behandlungsende flacher verlaufend weiter zurück. Die Signifikanz der Besserung erreichte am 14. Behandlungstag $p \leq 0.05$ ($n = 15$, $t = 2.68$), am 21. $p \leq 0.01$ ($n = 14$, $t = 4.17$) und am 28. Tag sogar $p \leq 0.001$ ($n = 13$, $t = 4.61$).

- Affektverflachung und Affektstarrheit

Nach drei Wochen zeigte sich erstmals eine Besserung mit einer Signifikanz von $p \leq 0.01$ ($n = 14$, $t = 3.12$), die bis zum Behandlungsende auf $p \leq 0.05$ ($n = 13$, $t = 2.93$) zurückging (Abb.20).

- Alogie und Paralogie

Dieser Symptomenkomplex sprach sehr gut auf die Zotepintherapie an. Bereits nach 7 Tagen war eine signifikante Besserung von $p \leq 0.05$ ($n = 15$, $t = 2.86$) und nach zwei Wochen von $p \leq 0.01$ ($n = 15$, $t = 3.51$) nachzuweisen, die nach drei und nach vier Wochen sogar auf $p \leq 0.001$ anstieg (Abb.21).

- Abulie und Apathie

Wie aus Abb.22 ersichtlich, verlaufen die Mittelwerte bis zum 14. Tag fast horizontal zur Abszisse und fallen dann bis zum Ende leicht ab, was sich in einer Signifikanz der Besserung von $p \leq 0.05$

($n = 13$, $t = 2.21$) am 28. Behandlungstag widerspiegelt.

- Anhedonie und Assozialität

Dieses Syndrom zeigte erst nach dreiwöchiger Behandlung eine signifikante Besserung von $p \leq 0.05$, die am 28. Tag nicht mehr nachweisbar war (Abb.23).

- Aufmerksamkeit

Wie in Abb.24 zu sehen, spricht das Syndrom " Aufmerksamkeit " deutlich besser auf die Therapie an. Es findet sich nach der 1. und 2. Behandlungswoche eine Signifikanz der Besserung von $p \leq 0.05$, die an den restlichen Untersuchungstagen auf $p \leq 0.01$ zunimmt.

Bei zwei Syndromenkomplexen kam es bei der Andreasen-Skala zu deutlichen Unterschieden der Münchener und der Regensburger Patienten:

- Beim Syndrom " Alogie " erreichte die Münchener Gruppe die gleichen signifikanten Besserungswerte wie die Gesamtgruppe außer dem 21. Tag, an dem bei der Münchener Gruppe der Wert $p \leq 0.01$ ($n = 8$, $t = 4.93$) und bei der Gesamtgruppe $p \leq 0.001$ ($n = 14$, $t = 5.15$) betrug, während bei den Regensburger Patienten nur am Tag 21 eine signifi-

kante Besserung von $p \leq 0.05$ ($n = 6$, $t = 2.81$) errechnet wurde.

- Beim Syndromenkomplex " Aufmerksamkeit " konnte dagegen bei den Münchener Patienten nur am 21. und 28. Tag eine signifikante Besserung von $p \leq 0.05$ registriert werden, während die Regensburger Gruppe die Werte aus der Zusammenfassung aller Patienten zum Teil sogar übertraf (Regensburger Patienten Tag 14: $p \leq 0.001$, $n = 6$, $t = 4.56$ und Tag 21: $p \leq 0.001$, $n = 6$, $t = 8.03$; Gesamtgruppe Tag 14: $p \leq 0.05$, $n = 15$, $t = 2.60$ und Tag 21: $p \leq 0.01$, $n = 14$, $t = 3.53$).

5.2.4. Clinical Global Impressions (CGI)

Diese Fremdbeurteilungsskala wurde vom amerikanischen National Institute of Mental Health im Jahre 1970 entwickelt und gibt dem Arzt ein Instrument an die Hand, das die Einstufung des Schweregrades der Krankheit, der Zustandsänderung und der Arzneimittelwirkung in Kombination mit auftretenden Nebenwirkungen (" Wirksamkeitsindex ") erlaubt (3). Die Untersuchung erfolgte wie schon erwähnt, an den Tagen 0, 3, 5, 7, 14, 21 und 28.

- Schweregrad der Krankheit

Zur Einschätzung der allgemeinen Krankheitssituation hat der Untersucher eine achtstufige Skala

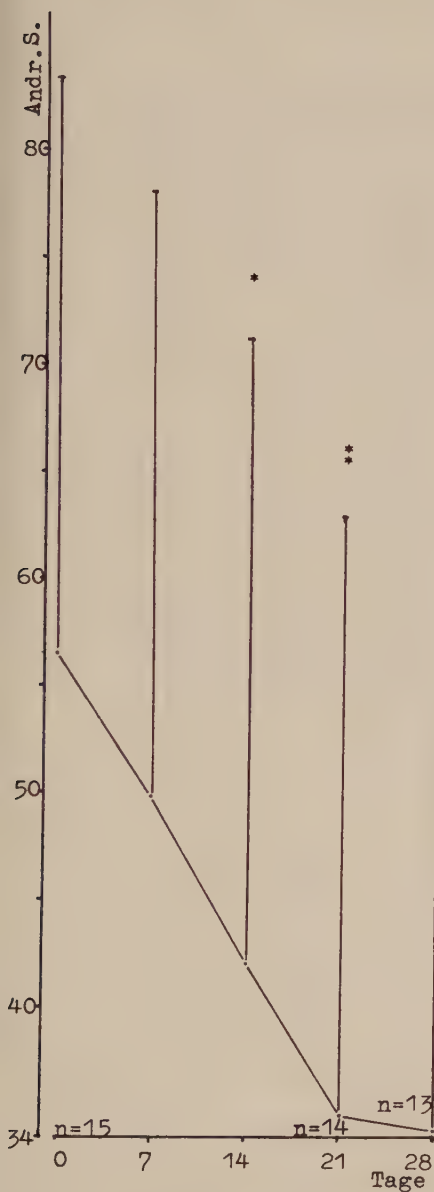


Abb.19 Andreasen-Skala
Summen-Score

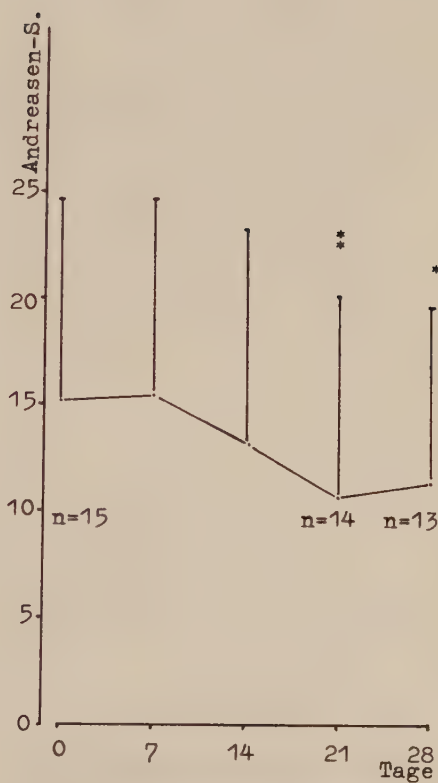


Abb.20 Affektverflachung/
Affektstarrheit

Verlauf der Andreasen-Skala

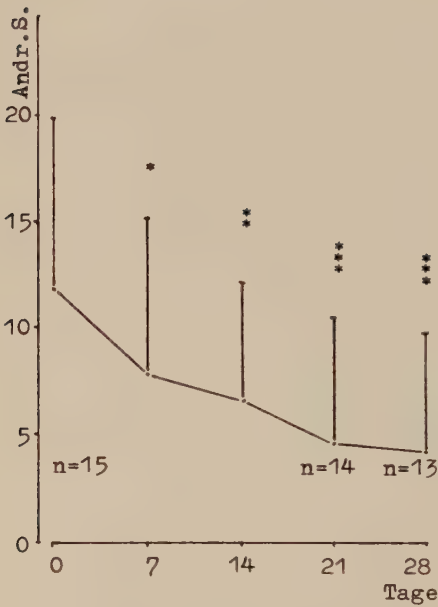


Abb.21 Alogie/Paralogie

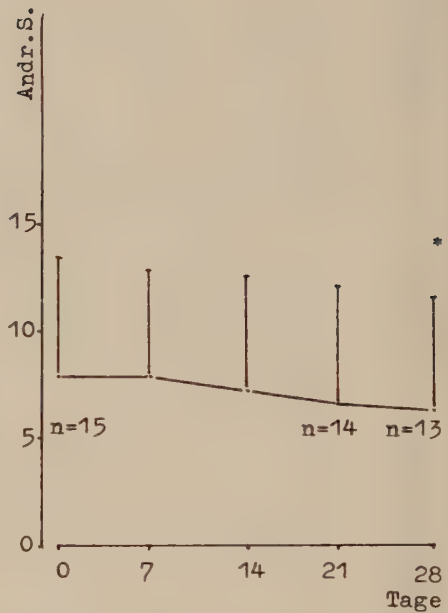


Abb.22 Abulie/Apathie

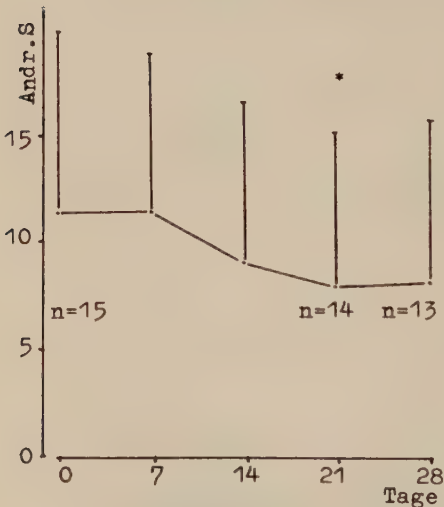


Abb.23 Anhedonie/Assozialität

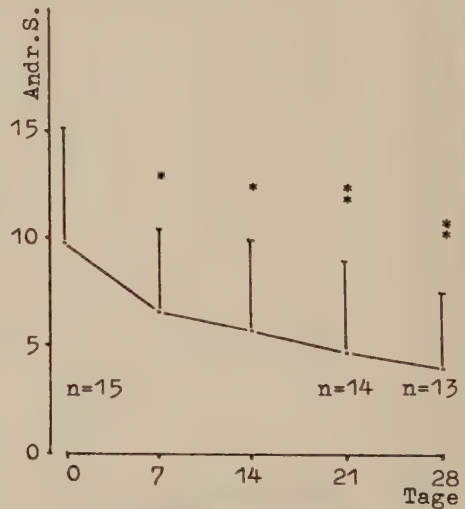


Abb.24 Aufmerksamkeit

Verlauf der Andreasen-Skala

zur Verfügung, die von der Bewertung 1 = " nicht beurteilbar " über 4 = " leicht krank " bis zu 8 = " extrem schwer krank " reicht. Abb.25 zeigt den Verlauf während der Behandlung. Bereits nach einer Woche wurde der Schweregrad der Krankheit signifikant günstiger beurteilt ($n = 15$, $t = 4.16$, $p \leq 0.01$) und besserte sich bis zum Ende der Untersuchung weiter. Alle 15 Patienten wurden zu Beginn der Studie als " deutlich krank " oder " schwer krank " eingeschätzt. Nach vier Wochen wurde bei den 13 verbliebenen Patienten der Schweregrad in sieben Fällen mit Stufe 3 = " Grenzfall psychiatrischer Erkrankung " oder Stufe 4 = " leicht krank " bewertet, drei unter " mäßig krank " (Stufe 5) und weitere drei unter " deutlich krank " (Stufe 6) eingeordnet.

- Zustandsänderung

Die Beurteilung dieses Kriteriums erfolgte ebenfalls anhand von acht Bewertungsgraden, die von 1 = " nicht beurteilbar " über 2 = " sehr viel besser " bis zu 8 = " sehr viel schlechter " reichen. Am Tag 0, an dem natürlicherweise kein Vergleich möglich ist, wird die Bewertung 1 = " nicht beurteilbar " eingetragen. Wie aus Abb.26 ersichtlich wurde eine Besserung des Zustandsbildes nach sieben Tagen mit einer Signifikanz von $p \leq 0.01$ ($n = 15$, $t = 3.87$)

festgestellt, die bis zum 28. Tag weiter zunahm ($n = 13$, $t = 4.37$, $p \leq 0.001$). Am Ende der Behandlung wurde bei den verbliebenen 13 Patienten die Änderung bei jeweils fünf Probanden als " sehr viel besser " bzw. " viel besser " eingeschätzt, während nur bei einem (Pat.Nr.6) keine Besserung anhand dieser globalen Skala nachgewiesen werden konnte.

- Wirksamkeitsindex

Abb.27 zeigt den Verlauf für den " therapeutischen Effekt " kombiniert mit den " unerwünschten Wirkungen ". Dieser " Wirksamkeitsindex " reicht von 0.25 = " Nebenwirkungen überwiegen den therapeutischen Effekt bei fehlender Arzneimittelwirkung " bis 4.00 = " sehr guter therapeutischer Effekt ohne Nebenwirkungen ". Am 1. Untersuchungstag wurde wegen fehlender Vergleichbarkeit die Zahl 11 eingetragen. Wie ersichtlich wies der Wirksamkeitsindex bereits nach einer Woche eine günstige Beeinflussung auf mit einer Signifikanz von $p \leq 0.001$ ($n = 15$, $t = 3.73$), die bis zum Ende anhielt. Am letzten Behandlungstag wurde bei vier der verbliebenen 13 Patienten die höchste Indexzahl 4.00 erreicht und bei weiteren jeweils drei Patienten die Indexwerte 3.00 = " deutliche Besserung, keine Nebenwirkungen " und 2.50 =

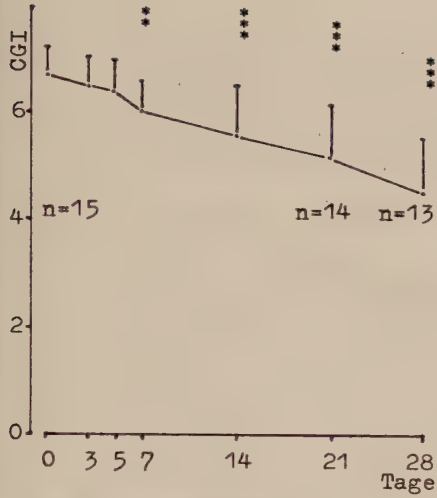


Abb.25 Schweregrad

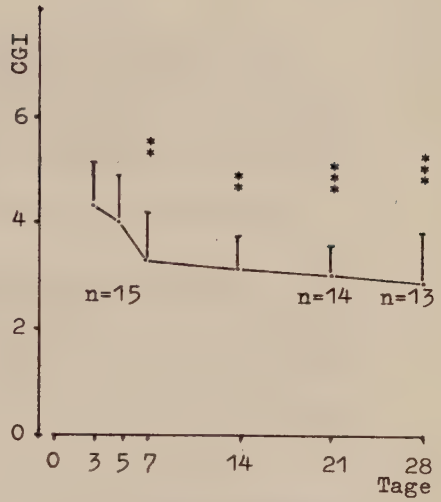


Abb.26 Zustandsänderung

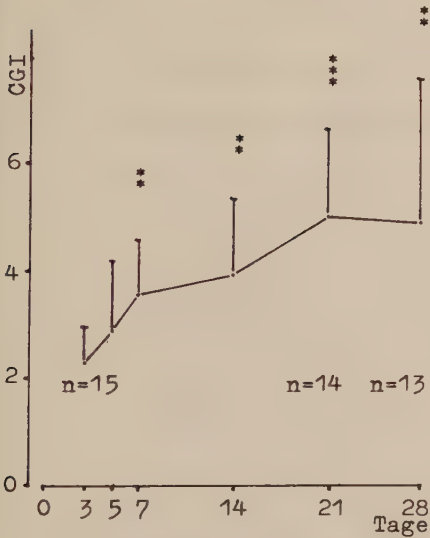


Abb.27 Wirksamkeitsindex

Verlauf der CGI

" deutliche Besserung ohne wesentliche Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen ". Nur Pat.Nr.6 wurde als " unverändert mit wesentlichen Beeinträchtigungen durch Nebenwirkungen " eingestuft.

5.2.5. Nurses' Global Impressions (NGI)

Diese Skala ermöglicht eine Beurteilung des Patienten über den Behandlungszeitraum durch das Pflegepersonal, das mit dem Kranken in dauerndem Kontakt steht. Sie ist bezüglich der Fragestellung und der Beurteilungsmöglichkeiten identisch mit der CGI-Skala und wird an den gleichen Untersuchungstagen eingesetzt, spart jedoch das Kriterium " Wirksamkeitsindex " aus.

- Schweregrad der Krankheit

Die Einschätzung des Krankheitsgrades durch das Pflegepersonal war ähnlich der Beurteilung durch den Arzt und wies die gleiche Besserungstendenz auf. Eine signifikant günstigere Beurteilung wurde hier bereits nach drei und fünf Tagen abgegeben ($n = 15$, $t = 2.79$, $p \leq 0.05$), während der restlichen Untersuchungstage lag sie bei einer signifikanten Besserung von $p \leq 0.01$ (Abb.28). Die Bewertung wich nur in einem einzigen Fall um mehr als einen Beurteilungsgrad von der der CGI-Skala ab (Pat.Nr.7 am letzten Untersuchungs-

tag), an dem das Pflegepersonal die Schwere der Erkrankung als " mäßig krank ", der Arzt als " Grenzfall psychiatrischer Erkrankung " einstufte.

- Zustandsänderung

Auch bei der Beurteilung dieses Kriteriums war die günstige Tendenz offenkundig. Allerdings differierten hier viermal die Einschätzungen um zwei Bewertungsgrade (Pat.Nr.3 am 14. Tag, Pat.Nr.5 am 3. und 5. Tag und Pat.Nr.10 am 21. Tag); in einem Fall befand das Personal: " Zustand nur wenig besser ", während der Arzt sich in der CGI-Skala für " nicht beurteilbar " entschied (Pat.Nr.6 am 21. Tag). Graphisch kommt diese Einstufung in einer signifikanten Besserung am 14. Tag von $p \leq 0.05$ ($n = 15$, $t = 2.82$) zum Ausdruck, die an den folgenden Untersuchungstagen auf $p \leq 0.01$ anstieg (Abb.29).

5.3. Dosierung

Die mittlere Zotepin-Dosis betrug 205.3 mg/die (München 231.5 mg/die, Regensburg: 166.1 mg/die). Die Einzeldosis pro Tag erreichte maximal 450 mg. In Tab.2 sind die durchschnittlichen Tagesdosierungen und die Behandlungsdauer im einzelnen aufgetragen.

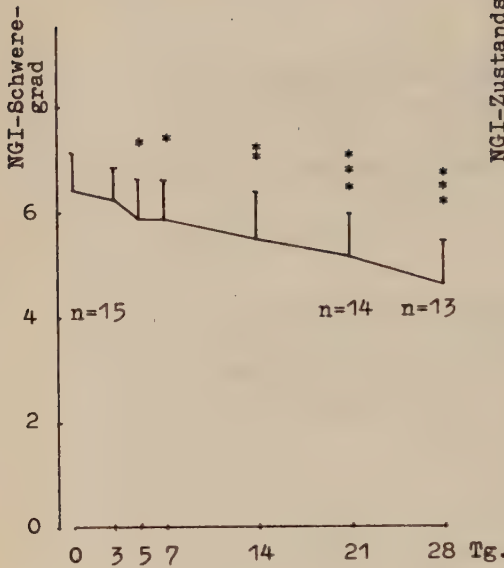


Abb.28

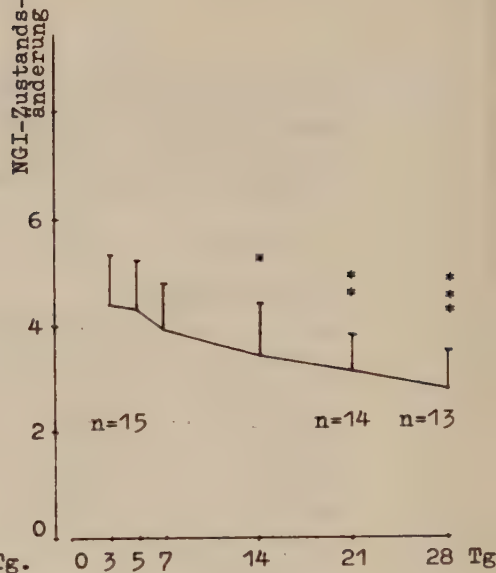


Abb.29

Verlauf des Schweregrades der Krankheit und der Zustandsänderung unter Zotepinbehandlung der NGI

5.4. Zusatzmedikation

Die Tabellen 3 und 4 geben die zusätzlich zu Zotepin verabreichte Medikation und ihre Dosierung an den jeweiligen Tagen wieder. Tab.3 stellt die Münchener, Tab.4 die Regensburger Patienten dar. Wie daraus hervorgeht, erhielt kein Patient weitere antipsychotisch wirkende Präparate.

5.5. Körpergewicht

Das Gewicht wies bei 13 Patienten keine wesentlichen Veränderungen auf und schwankte um ± 2 kg bis

DURCHSCHNITTliche ZOTEPINDOSIERUNG

Pat.Nr.	Dosis (mg/die)	Behandl.Dauer
1	239.9	32 Tage
2	300.0	23 Tage
3	164.2	19 Tage
4	186.2	28 Tage
5	161.0	24 Tage
6	293.9	32 Tage
7	267.2	28 Tage
8	244.6	32 Tage
9	227.5	31 Tage
10	150.0	28 Tage
11	180.4	28 Tage
12	175.0	28 Tage
13	191.1	28 Tage
14	150.0	28 Tage
15	150.0	25 Tage

Tabelle 2

ZUSATZMEDIKATION

Münchener Patientengruppe

Pat.Nr.	Präparat	Behandl.Tage
1	-	-
2	Atosil 100 mg Ceporexine 2 g	Tag 0 Tag 7-19
3	Atosil 50 mg Atosil 150 mg Atosil 100 mg	Tag 0,1,6 Tag 2 Tag 4
4	Tranxilium 5 mg	Tag 0
5	Atosil 2 A Atosil 100 mg	Tag 0
6	Akineton 1 Tbl. Akineton ret. 1 Tbl. Akineton 1 A Akineton 2 A Atosil 50 mg Atosil 150 mg Atosil 100 mg	Tag 1,2 Tag 2-10 Tag 1-18 Tag 19-32 Tag 5-10,13,25 Tag 11,17 Tag 12
7	Paspertin 20 gtt Aspirin 1 Tbl. Aspirin 2 Tbl.	Tag 5 Tag 8 Tag 13
8	Aspirin 2 Tbl. Aspirin 1 Tbl.	Tag 14 Tag 15,28-31
9	Akineton ret. 1 Tbl. Atosil 50 mg Chloralduurat 1 g	Tag 13-31 Tag 2-13 Tag 7-31

Tabelle 3

ZUSATZMEDIKATION

Regensburger Patientengruppe

Pat.Nr.	Präparat	Behandl.Tage
10	Euglucon 5	Tag 0-28
11	-	-
12	-	-
13	Atosil 50 mg Chloraldurat	Tag 11-28 bei Bedarf
14	Atosil 100 mg Atosil 25 mg Chloraldurat	Tag 1-16 Tag 17-28 bei Bedarf
15	Atosil 100 mg Atosil 25 mg Akineton ret. 2 Tbl. Akineton ret. 1 Tbl. Optalidon spez. 1 Tbl.	Tag 1-10 Tag 19-25 Tag 1-13 Tag 14-25 Tag 6-7

Tabelle 4

zum letzten Untersuchungstag. Pat.Nr.11 war bei Aufnahme auf 60 kg abgemagert und hatte nach der Behandlung sein Normalgewicht von 70 kg wieder erreicht. Pat.Nr.15 nahm während der ersten drei Behandlungswochen 11 kg zu (von 83 auf 94 kg). Anamnestisch war zu erfahren, daß er medikamenten-unabhängig periodisch unmäßig ißt und dann durch Diät sein Gewicht wieder normalisiert.

5.6. Blutdruck und Puls

Während der vierwöchigen Zotepinbehandlung lagen bei allen Patienten die Puls- und Blutdruckwerte im Normbereich.

5.7. Laborwerte

Die im Rahmen der Studie interessierenden Parameter waren bei 13 Patienten während des Untersuchungszeitraumes normwertig, insbesondere wurden in keinem Fall Blutbildveränderungen beobachtet. Bei Pat.Nr.9 wurde während des Aufenthalts eine Fettstoffwechselstörung des Typ IV nach Frederickson festgestellt, Pat.Nr.10 litt an einem bekannten Diabetes mellitus.

5.8. EKG

Bei 14 Patienten blieben die EKG-Befunde während der Studie unverändert und unauffällig. Pat.Nr.10

wies schon zu Beginn der Untersuchung einen links anterioren Hemiblock auf, dieser Befund war bei allen Kontrollen gleichbleibend nachzuweisen.

5.9. EEG

Die EEG-Befunde waren bei allen Patienten an allen Untersuchungstagen im Normbereich.

5.10. Serum-Prolaktin-Spiegel

In Tab.6 sind die jeweiligen Prolaktin-Werte der Patienten eingetragen. Da sechs Patienten bis zu drei Tagen vor Beginn der Studie neuroleptisch vorbehandelt waren, zum anderen acht Männer und sieben Frauen untersucht wurden und die Gruppen zu klein waren, lassen sich keine statistisch aussagekräftigen Daten ermitteln. Es läßt sich lediglich aufgrund der Mittelwerte aussagen, daß es unter der Zotepin-Behandlung zu einem leichten Prolaktinanstieg kam.

5.11. Unerwünschte Wirkungen

5.11.1. Extrapyramidalmotorische Störungen

Die Beurteilung des extrapyramidalmotorischen Systems wurde nach der Skala von Webster u. Simpson vorgenommen. Pathologische Auffälligkeiten wurden nach Art und Schweregrad wie bereits erwähnt an den Tagen 0, 3, 5, 7, 14, 21 und 28 festgehalten.

Bei keinem Patienten traten schwerwiegende und anhaltende Störungen des EPMS auf. Die beobachteten Störungen werden im folgenden für die betroffenen Patienten im einzelnen beschrieben:

- Pat.Nr.3

Tag 10: leichter Intentionstremor

Tag 13: zeitweise feinschlägiger Tremor

- Pat.Nr.6

Tag 1: Zungenkrampf, okulogyre Krise

Tag 2: okulogyre Krise

- Pat.Nr.7

Tag 11: Verspannungen in der Kaumuskulatur
(subjektiv)

- Pat.Nr.9

Tag 2: orale Frühdyskinesie

Tag 3: leichte Rigidität

Tag 5: leichte Rigidität

zwischen Tag 8 und Tag 17: deutliche Tasikinese

- Pat.Nr.10

Tag 8: deutlicher Fingertremor

Tag 14: deutlicher Tremor der oberen Extremitäten

Tag 21: leichter Fingertremor

- Pat.Nr.15

Bei Aufnahme feinschlägiger Fingertremor, der während des Behandlungszeitraumes unter Akineton abklang.

SERUM-PROLAKTIN-SPIEGEL (uu/ml)

Pat. Nr.	neurolept. Vorbehand- lung	Geschlecht	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28
1	nein	w	1400	2068	2977	1941	3047
2	nein seit 2 Wochen	w	144	922	663	520	Abbr.
3	nein	w	790	643	707	Abbr.	
4	nein	w	verw.	1581	1557	506	320
5	nein	w	103	400	502	1022	1822(^T 15)
6	nein	w	1130	1337	1781	1229	2107
7	nein seit 2 Wochen	m	313	579	688	1025	604
8	nein	m	111	341	494	185	341
9	nein	m	411(^T 4)	774	549(^T 18)	384(^T 25)	80(^T 32)

Pat. Nr.	neurolept. Vorbehand- lung	Geschlecht	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28
10	nein	m	875	330	449	601	429
11	nein	m	306	317	205	421	193
12	nein seit 3 Tagen	m	348	285	161	211	186
13	nein seit 4 Tagen	w	verw.	442	851	verw.	299
14	nein seit 3 Tagen	m	121	158	593	227	verw.
15	nein seit 3 Wochen	m	1179	653	303	312	373(^T 25)
Mittelwert			556.1	722	832	660.2	755.7

Tabelle 5

5.11.2 Störungen des vegetativen Systems

Bei den Störungen des vegetativen Systems stand an erster Stelle die Müdigkeit. Hiervon waren neun Patienten betroffen, davon sieben ausgeprägt. Starke Müdigkeit dauerte bei allen betroffenen Patienten nur während der ersten Behandlungstage an.

Über Mundtrockenheit klagten fünf Probenaden und über Schwindel drei. Behinderte Nasenatmung, Übelkeit und Obstipation wurden von jeweils zwei Patienten angegeben, Akkommodationsstörungen und Kopfschmerzen in je einem Fall. Die Nebenwirkungen führten in allen Fällen zu keinen wesentlichen Beeinträchtigungen und erforderten keine medikamentöse Behandlung, eine Dosisverminderung oder gar den Abbruch der Zotepin-Therapie.

6.0. DISKUSSION

Die Wirkung von Zotepin wurde in Tierversuchen (22, 24, 25, 28, 31, 32, 33, 34, 35) und in klinischen Untersuchungen am Menschen geprüft (2, 5, 6, 7, 11, 16, 20, 21, 38, 40). Im Vergleich mit herkömmlichen Neuroleptika wurde Zotepin in der allgemeinen pharmakologischen Effizienz schwächer als Haloperidol, wirksamer als Thioridazin und gleich wirksam wie Chlorpromazin eingeschätzt. Klinische Studien ergaben eine gute antipsychotische und sedierende Wirksamkeit und zusätzlich eine aktivierende Komponente, die auf die nicht planare Molekülstruktur zurückzuführen ist.

In Doppelblindstudien im Vergleich mit Zotepin war Properiziazin zwar gleich wirksam, doch ergab sich in der Häufigkeit auftretender Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zotepin; bei den Studien gegen Thioridazin, Perphenazin und Tiotixen zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit und der Nebenwirkungsinzidenz. In den Untersuchungen Zotepin gegen Perphenazin bzw. Tiotixen, die bekanntlich häufig extrapyramidale Nebenwirkungen verursachen, wurden von Beginn an jeweils beiden

Kollektiven Antiparkinsonmittel verabreicht, weshalb kein Unterschied bei der Inzidenz extrapyramidalen Symptome festgestellt werden konnte (15, 17, 29).

Die psychopharmakologischen Effekte von Zotepin sind etwas von denen des Chlorpromazin und Haloperidol verschieden. Die antidopaminerge Potenz ist gleich der des Chlorpromazin, aber geringer als die des Haloperidol; der antiserotoninerge Effekt ist fast gleich dem des Chlorpromazin und stärker als bei Haloperidol; die antiadrenerge Potenz ist ausgeprägter als die des Haloperidol (10, 12, 23). Diese einzigartigen Wirkungen von Zotepin auf das zentrale Monoaminsystem sind dem Clozapin ähnlich, das geringere antidopaminerge und stärkere antiadrenerge Wirkungen besitzt (1). Diese psychopharmakologischen Unterschiede zwischen Zotepin und anderen Neuroleptika lenkten das Interesse auf die einzigartige Wirkung von Zotepin bei einigen Psychosen.

Die globale Einschätzung der therapeutischen Wirksamkeit in der vorliegenden Arbeit lag bei 76.9 % bei Zusammenfassung der Bewertungen " viel besser " und " sehr viel besser ". TANAKA berichtet in einer Studie über sechs Patienten (37) von

einer Besserungsrate von 75 %; dieser Wert stimmt auch gut mit den Ergebnissen von TSUJIMURA et. al. mit 71 % (40) und dem von TORII et. a. ermittelten Wert von 66.7 % (38) überein. In einer Zusammenfassung mehrerer Studien mit insgesamt 666 Patienten wurde eine Besserungsrate von 58.6 % erzielt (8). Bei dieser Untersuchung ist zu berücksichtigen, daß hiervon etwa 70 % Fälle mit Defektzustand und Exazerbation vom chronischen Typ waren, bei denen, wie in der Studie weiter erwähnt, Zotepin allgemein weniger gut wirkte als bei akuten Formen.

Die beste Reaktion in der vorliegenden Arbeit zeigten die Patienten auf Denkstörungen und Störungen der Affektivität, die auf feindseliges und ablehnendes Verhalten zielen. An zweiter Stelle standen der sedierende Effekt und die Besserung der Symptome Angst und Depression. Deutlich geringer und frühestens nach zwei Behandlungswochen statistisch nachweisbar wirkte Zotepin auf die Syndrome der Minussymptomatik Affektverflachung und Affektstarrheit, Abulie und Apathie, Anhedonie und Assozialität mit Ausnahme des Syndroms Alogie - Paralogie, das sich inhaltlich mit den Syndromen der erstgenannten Gruppe teilweise überschneidet

und deren hohes Signifikanzniveau nach drei bis vier Wochen erreicht. TANAKA (37) beschreibt ebenfalls eine sehr gute Besserung der Denkstörungen, des affektiven Kontakts, der Halluzinationen und Ich-Störungen, weiter einen positiven sedierenden Effekt, aber nur eine geringe aktivierende Wirkung. Bei ARITA et al. (6) stand der sedierende Effekt im Vordergrund, gefolgt von einer günstigen Beeinflussung bei Halluzinationen, Ich-Störungen und Stereotypien. TSUJIMURA (40) berichtet von einer sehr guten sedierenden Wirkung bei Manirismen, Gereiztheit, Stereotypien, impulsiven Handlungen und Ruhelosigkeit sowie einem antihalluzinatorischen Effekt.

Erwähnenswert ist bei unseren Patienten die gute Wirkung von Zotepin auf die manische Symptomatik, die bei der Patientin Nr.4 im Vordergrund stand. Auch das " manische Syndrom " der AMDP-Skala wies bei allen Patienten eine deutliche Besserung auf. EBARA et al. (43) berichten über die antimanische Wirkung von Zotepin bei sechs Patienten. Es kam zu einer totalen Remission bei vier Probanden, während bei je einem das Krankheitsbild in eine leichte und in eine schwere Depression umschlug.

Der Wirkungseintritt erfolgte sehr rasch, bei fast allen Syndromen spätestens innerhalb der ersten Behandlungswoche, oft sogar schon nach drei Tagen, außer den oben erwähnten drei Syndromkomplexen der Minussympptomatik und dem " apathischen Syndrom ", die auch nach längerer Therapie nur wenig ansprachen. Der schnelle Wirkungseintritt von Zotepin wird sowohl in Einzelstudien als auch in der zusammenfassenden Arbeit von Fujisawa Pharmazeutical (10) betont.

Die auftretenden Nebenwirkungen betrafen in erster Linie das vegetative System, verliefen in allen Fällen harmlos und erforderten keine Therapie. Störungen des extrapyramidalmotorischen Systems verliefen leicht und klangen von selbst ab oder sprachen, wenn nötig, prompt auf Akineton an. Die häufigste Nebenwirkung war Müdigkeit, gefolgt von Mundtrockenheit, Tremor und Schwindel. Veränderungen der Laborparameter, des EKG und des EEG wurden nicht beobachtet. Bei der zusammenfassenden Studie über 666 Patienten (10) waren die unerwünschten Wirkungen im wesentlichen die gleichen und verliefen in fast allen Fällen ebenfalls harmlos. An erster Stelle stand hier die Schlaflosigkeit, gefolgt von Tremor und Obstipation,

während die Müdigkeit erst an 8. Stelle rangierte. Bei den Patienten, bei denen ein Abbruch notwendig wurde, verschwanden die Erscheinungen sofort nach Absetzen des Medikamentes.

Die vorliegende Arbeit zeigt eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer bisher durchgeführter Studien sowohl im Wirkungsspektrum, dem raschen Wirkungseintritt und auch in Art und Schweregrad unerwünschter Wirkungen. Zotepin hat in der klinischen Praxis den erheblichen Vorteil, daß extrapyramidalmotorische Symptome, die bei den vorhandenen Neuroleptika häufig anzutreffen sind und zu den störendsten Nebenwirkungen gehören, seltener auftreten und wesentlich milder verlaufen, ohne daß bisher bedenkliche Blutbildveränderungen wie bei dem strukturell verwandten Clozapin aufgetreten sind. Zotepin hat ein breites Wirkungsspektrum bei geringer Nebenwirkungsinzidenz und kann als gut wirksames und sicheres Neuroleptikum bezeichnet werden.

7.0. ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der Arbeit war, die Wirkung von Zotepin (Lodopin^R) auf seine antipsychotische Wirksamkeit, Verträglichkeit und das Auftreten unerwünschter Effekte bei schizophrenen Patienten zu untersuchen.

In der Zeit von Juni 1984 bis Dezember 1984 wurden insgesamt 15 Patienten der Psychiatrischen Klinik der Universität München und des Bezirkskrankenhauses Regensburg vier Wochen lang mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 205.3 mg Zotepin behandelt. Davon entfielen acht Fälle auf die paranoid-halluzinatorische, drei auf die chronische und einer auf die hebephrene Form der Schizophrenie; ein Patient wurde im Lauf der Behandlung der schizo-affektiven Form zugeordnet, bei zwei konnte nicht sicher zwischen paranoid-halluzinatorischer und schizo-affektiver Psychose abgegrenzt werden. Zwei Patienten fielen wegen Abbruchs nach der 2. bzw. 3. Behandlungswoche aus der Wertung.

Der Wirkungseintritt erfolgte schnell, der Schwerpunkt lag bei hoher Signifikanz auf der Besserung der produktiven Symptomatik, die Minussymptomatik wurde weniger überzeugend oder deutlich später beeinflusst. Die Nebenwirkungen waren qualitativ die

gleichen wie die bei herkömmlichen Neuroleptika, traten aber seltener auf und verliefen leichter. Eine ungünstige Beeinflussung anderer Körperfunktionen war anhand der Ergebnisse routinemäßiger laborchemischer und physikalischer Meßmethoden nicht nachzuweisen.

Die gefundenen Ergebnisse decken sich weitgehend mit den positiven Resultaten der bisherigen Untersuchungen. Zotepin kann als gut wirksames und sicheres Neuroleptikum bezeichnet werden.

KASUISTIKEN

Pat. Nr. 1. K.B., weiblich, geb. 23.7.50
 ICD.Nr. 295.3 1. stationäre Aufnahme
 neuroleptisch nicht behandelt

Aufnahmebefund:

Bewußtseinsklar, voll orientiert, subjektiv ausgeprägte Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, objektiv nur geringe Auffassungsstörungen i.S. von para- bis alogischem Denken; im formalen Denken umständlich, weitschweifig, gelegentlich Vorbeireden und zerfahren; inhaltlich ist ein ausgeprägtes systematisiertes Wahnsystem mit Beziehungs- und Beeinträchtigungsideen und erheblicher Wahndynamik vorhanden, Körperbefindlichkeitsstörungen, Fremdbeeinflussungsideen, Depersonalisationsphänomene, Gedankeneingebung, Gedankenausbreitung; affektlabil, maniriert, parathym, innerlich unruhig und getrieben, leichtes Krankheitsgefühl, ambivalent und mißtrauisch

Therapieverlauf: (Dauer: 32 Tage)

Tag 1: leichter Schwindel, Mattigkeit, starke Müdigkeit ca. 1 1/2 Std. nach Med. Einnahme; Mund und Nase sehr trocken

Tag 5: leicht müde, Mundtrockenheit; beginnt erstmals, soziale Kontakte zu Mitpatienten zu knüpfen, leichte Distanzierung der Wahninhalte, Wahndynamik geringer; Schlaf unruhig

- Tag 12: beginnt teilweise das Wahnsystem in Frage zu stellen, keine Nebenwirkungen bis auf leichte Müdigkeit und Mundtrockenheit, Wahndynamik geringer
- Tag 19: Schnupfen und Halsschmerzen, beim Ausgang panikartige Angst vor Menschen
- Tag 22: klagt über leichte Mundtrockenheit und Behinderung der Nasenatmung, im Affekt parathym, im wesentlichen keine Änderung des psychopathologischen Befundes seit 10 Tagen
- Tag 24: tagsüber leichte Müdigkeit, im Affekt teils parathym, teils gereizt, aber zugänglicher
- Tag 27: Ausgang ohne Probleme, vom Wahnsystem teilweise distanziert, nicht mehr gereizt, leicht ermüdbar, teilweise Krankheitseinsicht
- Tag 29: seit einem Tag vom Wahn distanziert, fühlt sich weitgehend gesund

Weiterbehandlung:

Ab Tag 32 umsetzen auf Fluanxol oral, nach 1 Woche auf Fluanxol-Depot und Entlassung

Pat. Nr. 2. T.A., weiblich, geb. 8.9.38

ICD.Nr. 295.7, DD 295.3 2. stationäre Aufnahme
neuroleptisch nicht vorbehandelt

Pat. kommt 14 Tage nach Entlassung erneut zur stationären Aufnahme, da sie keine Medikamente mehr genommen hat.

Aufnahmebefund:

Wandert rastlos auf und ab, stereotype Antworten, berichtet über Beeinflussungsphänomene, wird fremdgesteuert, Personenverkenkung, im formalen Denken zerfahren, Vorbeireden, z.T. mutistisch und negativistisch, vielfältige Wahneinfälle, unterhält sich mit nicht anwesenden Personen, Ich-Störungen in Form von telepathischer Fremdbeeinflussung, Gedankeneingebung, im Affekt maniform bis gereizt, keine Krankheitseinsicht, ausgeprägter Rede- und Bewegungsdrang, starke Ein- und Durchschlafstörungen

Therapieverlauf: (Dauer: 23 Tage, ABBRUCH)

Tag 0 - Tag 2: am Tag 0 200 mg Zotepin und 100 mg Atosil i.m. aufgrund der psychomotorischen Unruhe, verweigert gegen Abend weitere Medikation, am Tag 1 400 mg Zotepin, sehr müde, 2 Tage später im formalen Denken weitgehend geordnet, die inhaltlichen Denkstörungen traten völlig in den Hintergrund

Tag 3: formales Denken geordnet, sehr müde, maniforme Symptomatik weitgehend abgeklungen, Wahndynamik deutlich geringer

Tag 5: Ratlosigkeit, sonst psychopath. weitgehend unauffällig, deutliche Antriebsarmut, leidet seit 2 Tagen an einer akuten Bronchitis

- Tag 7: zusätzlich antibiotische Therapie mit Ceporexin, psychopathologisch keine produktiv psychotische Symptomatik
- Tag 8: formales Denken geordnet, Müdigkeit geringer
- Tag 10: im Denken und Affekt unauffällig, körperliches Befinden wesentlich gebessert
- Tag 14: im Affekt ausgeglichen, insgesamt deutliche Besserung, keine Krankheitseinsicht
- Tag 19: affektlabil, ratlos, im Antrieb etwas gesteigert, logorrhöisch, Schlafstörungen
- Tag 24: Pat. berichtet, daß sie in den letzten Tagen keine Medikamente genommen habe:
ABBRUCH

Weiterbehandlung:

Fluanxol - Depot und Entlassung

Pat. Nr. 3 S.S., weiblich, geb. 10.7.56

ICD.Nr. 295.7, DD 295.3 1. stationäre Aufnahme
neuroleptisch nicht vorbehandelt

Aufnahmebefund:

Örtlich voll, zeitlich nur vage orientiert, Konzentration deutlich herabgesetzt, Auffassungsstörungen, gehennt, ratlos, Vorbeireden, sprunghaft, leichte Wahnstimmung, fühlt sich bedroht, beeinflusst; flüchtige Beziehungsideen, fragliche Personenverknennung.

Affektlabil, mißtrauisch, ängstlich, ratlos, Krankheitsgefühl, Schlaflosigkeit

Therapieverlauf: (Dauer: 19 Tage)

- Tag 0: Pat. unruhig, 50 mg Atosil
- Tag 2: schlecht geschlafen, sehr unruhig und aggressiv, ambivalent
- Tag 6: Pat. äußert innerhalb der letzten Tage, sie habe das Gefühl, es gehe ihr besser, die Gedanken seien weniger drängend, sie sei sehr müde, habe jedoch das Gefühl, daß sie sich langsam beruhige und entspanne
- Tag 10: depressiv, Zukunftsängste, wieder gespannter, affektlabil, leichter Intentionstremor
- Tag 11: weiter gespannt, affektlabil, bei gehobener, fast läppischer Grundstimmung, distanzlos
- Tag 13: im Affekt stabiler, keine produktive Symptomatik, zeitweise feinschlägiger Tremor, leichte Mundtrockenheit
- Tag 16: kommt nach Ausgang nicht mehr zurück und bleibt über Nacht zu Hause, distanzlos
- Tag 18: nach Rückkehr in die Klinik affektlabil, weint grundlos; zerfahren, sprunghaft, redet vorbei
- Tag 19: weiter sprunghaft im Denken und Handeln, affektlabil zwischen euphorisch und depressiv, äußert Suizidgedanken; ABBRUCH

Weiterbehandlung:

Taxilan und Tavor; nach 5 Wochen Entlassung

Pat. Nr. 4. K.Ch., weiblich, geb. 9.6.51

ICD.Nr. 295.7 1. stationäre Aufnahme
neuroleptisch nicht vorbehandelt

Aufnahmebefund:

Bewußtseinsklar, voll orientiert, logorrhöisch, manierierte Sprache, schmückt ihre Schilderungen literarisch aus, unruhig, Mimik wechselt häufig, affektiv sehr labil zwischen Weinen und ekstatischem Lachen, dann wieder depressiv und verzückt, äußert Schuldgedanken; im Rahmen des apophänen Erlebens Personenverkennen, akustische Halluzinationen, subjektive Konzentration stark beeinträchtigt, objektiv nur leicht; Gedächtnisstörungen nicht genau überprüfbar, da nicht unterscheidbar was an Ereignissen wahnhaft interpretiert wird und was im Sinne von Paramnesien aufzufassen ist. Kurzzeitgedächtnis unauffällig. Im formalen Denken höchstgradig eingeengt, inhaltlich paranoide Symptomatik i.S. von Beziehungs- und Verfolgungswahn, fraglicher Liebeswahn. Ich-Störungen, keine Krankheitseinsicht, latent suizidal, starke Schlafstörungen

Therapieverlauf: (Dauer: 28 Tage)

- Tag 1: am Morgen unruhig, erlebt die Umwelt apophän; 1/2 Stunde nach Medikation schläft die Patientin
- Tag 3: weniger müde, weniger erregt, weiterhin paranoid, Beziehungsideen

- Tag 5: weiter paranoid, Wahnstimmung, affektlabil, insgesamt im Vergleich zu Tag 0 jedoch wesentlich besser
- Tag 8: insgesamt besser, weniger affektlabil, beginnende Distanzierung der Verfolgungsideen, weiter subjektiv Konzentrationschwächen
- Tag 11: äußert spontan, daß es besser gehe, affektiv stabiler
- Tag 12: von Wahngedanken weitgehend distanziert, weiter Konzentrationschwäche und Müdigkeit, klagt über Akkommodationsstörungen, leicht affektlabil
- Tag 15: zunehmend gebessert, vom Wahn weitgehend distanziert
- Tag 22: psychopathologisch weitgehend unauffällig
- Tag 27: kaum noch müde, gelegentlich Konzentrationsstörungen

Weiterbehandlung:

Leponex, nach 10 Tagen Entlassung

Pat. Nr. 5. D.O., U., weiblich, geb. 13.5.50

ICD.Nr. 295.3 3. stationäre Aufnahme, 4 Schub
neuroleptisch nicht vorbehandelt

Aufnahmebefund:

Bewußtseinsklar und voll orientiert, Auffassungs- und Konzentrationsstörungen, im Antrieb unauffällig, submutistisch, im Affekt ängstlich, besorgt, illusionäre Verkennungen, fragliche Geschmackshalluzi-

nationen, im formalen Denken verlangsamt und umständlich, Zwangshandlungen, Ich-Störungen i.S. von Depersonalisation, Gedankenausbreitung, deutliche Wahnstimmung, Schuldwahn mit ausgeprägter Wahndynamik, Größenwahn i.S. eines religiösen Wahns, Mangel an Krankheitsgefühl, Mangel an Krankheitseinsicht, Ablehnung der Behandlung

Therapieverlauf: (Dauer: 24 Tage)

- | | |
|---------|---|
| Tag 1: | verwirrt, agitiert, unruhig, ängstlich, mißtrauisch |
| Tag 4: | müde, orthostatische Beschwerden, keine Angst mehr, unruhig, im formalen Denken verlangsamt und eingeengt |
| Tag 6: | sehr müde, dysphorisch, verlangt Dosisreduktion |
| Tag 11: | affektiv ausgeglichen, mißtrauisch, ausgeprägte Beziehungsideen |
| Tag 13: | fühlt sich zu gedämpft, sieht die Notwendigkeit einer Dosiserhöhung nicht ein |
| Tag 14: | Übelkeit, Brechreiz, Schwächegefühl, lehnt Antiemetika ab |
| Tag 19: | gute Verträglichkeit, weniger müde, Schlaf gut, insgesamt kooperativ |
| Tag 20: | mißtrauisch, abwehrend, drängt auf baldige Entlassung, Beziehungsideen |
| Tag 22: | drängt auf baldige Entlassung, lehnt spätere neuroleptische Depot-Behandlung ab |

Tag 24: Pat. lehnt weitere Dosiserhöhung ab,
von Wahrnehmung nicht distanziert,
im Affekt unauffällig

Weiterbehandlung:

Impromen, nach 4 Tagen Entlassung

Pat. Nr. 6. S.M., weiblich, geb. 25.11.54

ICD.Nr. 295.1 4. stationäre Aufnahme

neuroleptisch nicht vorbehandelt

Aufnahmebefund:

Bewußtseinsklar, allseits orientiert, psychomotorisch teilweise starr, unterbrochen von plötzlichem Redefluß und inadäquatem Lachen, im Affekt ratlos, äußerst ambivalent, insgesamt inadäquat, labil, schnell wechselnd zwischen läppisch lachend, gereizt, depressiv, zeitweilig affektstarr, Wahrnehmungen, Beziehungsideen, akustische Halluzinationen in Form von beschimpfenden und kommentierenden Stimmen. Optische Halluzinationen; fragliche Körpergefühlstörungen (Pat. gibt an, im Bauch Bewegungen zu spüren, woraus sie schließt, schwanger zu sein). Konzentration subjektiv beeinträchtigt; Auffassungsstörungen, im formalen Denken Vorbeireden, massives Gedankenabreißen, zeitweise inkohärent. Ich-Störungen in Form von Gedankenausbreitung. Fehlende Krankheitseinsicht

Therapieverlauf: (Dauer: 32 Tage)

Tag 0: müde, schwindlig, RR 120/90

- Tag 1: morgens gespannt, affektlabil, nach Medikation etwas müde
14.00 Uhr: Okulogyre Krise, Zungenkrampf; nach Gabe von Akineton i.v. sofort besser
21.45 Uhr: Okulogyre Krise, auf 1 Tbl. Akineton besser
- Tag 2: 23.30 Uhr: erneut okulogyre Krise, wobei kurzfristig ablenkbar
- Tag 3: morgens gereizt, distanzlos, klagsam, verworren
- Tag 5: kaum Veränderung des psychopathologischen Zustandsbildes; etwas ruhiger
- Tag 9: ruhiger, kaum sozialer Kontakt; teilweise von Wahnwahrnehmung distanziert; keine akustischen Halluzinationen mehr; klagt über Müdigkeit, EPMS nicht festzustellen
- Tag 12: Einschlafstörungen, psychopathologisch unverändert. Im Vordergrund stehen die Willensstörung und Affektlabilität, insgesamt gedämpfter. Pat. klagt jetzt über Mundtrockenheit und behinderte Nasenatmung.
- Tag 16: In den letzten Wochen okulogyre Krisen nur in Zusammenhang mit Ablehnung von Wünschen der Patientin oder Streitereien mit Mitpatienten
- Tag 21: affektlabil, wieder akustische Halluzinationen in Form beschimpfender Stimmen, weiterhin Wahnwahrnehmung und Beziehungsideen, Antriebsstörung

- Tag 28: gedämpft, doch immer wieder Erregungsdurchbrüche; sehr schwer zu führen
- Tag 32: antriebsgesteigert, logorrhöisch, distanzlos, dysphorische Grundstimmung, weitere Medikamente verweigert

Weiterbehandlung:

Ciatyl i.m. und p.o.; nach 4 Wochen als Tagklinikpatientin entlassen.

Pat. Nr. 7, H.S., männlich, geb. 30.11.40

ICD.Nr. 295.3 4. stationäre Aufnahme
neuroleptisch bis vor 2 Wochen mit 1 mg Orap behandelt

Aufnahmebefund:

Bewußtseinsklar, allseits orientiert, antriebsgesteigert, Mimik unauffällig, im Affekt flach, Grundstimmung eher fröhlich, Wahnwahrnehmungen, akustische Halluzinationen in Form von Geräuschen, teilweise auch Stimmenhören, Körperfühlstörungen (Pat. hat das Gefühl, am ganzen Körper berührt zu werden), in der Konzentration eingeschränkt, Gedächtnis unauffällig, massive Auffassungsstörungen, im inhaltlichen Denken Wahnstimmung, Beziehungsideen, Ich-Störungen i.S. von Gedankenausbreitung, Derealisations- und Depersonalisationserscheinungen, Schlafstörungen seit etwa 1 Woche vor Aufnahme, Krankheitsgefühl

Therapieverlauf: (Dauer: 28 Tage)

- Tag 3: weniger auf- und abgehen, insgesamt ruhiger, tagsüber keine Müdigkeit, Schlaf gut

- Tag 5: morgens Brechreiz, fühlt sich insgesamt unwohl; 20 gtt Paspertin
- Tag 7: Brechreiz nicht mehr aufgetreten, Pat. wesentlich ruhiger, weiterhin kommentierende Stimmen, Wahnwahrnehmungen, Pat. zeigt dabei kaum eine affektive Beteiligung
- Tag 9: Zahnschmerzen, 1 Tbl. Aspirin
- Tag 10: fühlt sich wesentlich besser, teilweise distanziert von seinen Wahnerlebnissen, er habe lediglich noch "Gedankenspiegelung"
- Tag 11: teilweise von Wahnwahrnehmung distanziert, weiterhin "Gedankenspiegelung", Gedankenechos und leichte Körperfühlstörungen. Pat. gibt an, daß er Verspannungen in der Kaumuskulatur habe, des weiteren berichtet er über Mundtrockenheit
- Tag 12: weiterhin Wahnwahrnehmung und leichte Körperfühlstörungen, seit 3 Tagen deutliche Besserung
- Tag 13: Zahnschmerzen, 2 Tbl. Aspirin
- Tag 14: Wurzelbehandlung in Zahnklinik; psychopathologischer Zustand unverändert
- Tag 17: Zustandsbild weiter gebessert, kaum mehr Gedankenechos, keine Mundtrockenheit mehr, keine EPMS feststellbar
- Tag 21: gute Remission, keinerlei Nebenwirkungen

Tag 24: unverändert gutes Zustandsbild, weiter Wurzelbehandlung in der Zahnklinik

Tag 28: insgesamt sehr gute Besserung

Weiterbehandlung:

Taxilan. Da Patient mit diesem Medikament nicht zu-recht kommt, nach 3 Tagen Umsetzen auf Orap und nach weiteren 4 Tagen Entlassung.

Pat. Nr. 8. H.P., männlich, geb. 4.3.58

ICD.Nr. 295.3 2. stationäre Aufnahme
neuroleptisch nicht vorbehandelt

Aufnahmebefund:

Bewußtseinsklar, voll orientiert. Auffassungsstörungen i.S. von paralogischem Denken, Konzentration und Merkfähigkeit nur geringgradig eingeschränkt, im formalen Denken verlangsamt, Gedankenabreißen, zerfahren; inhaltlich Wahneinfälle, Beeinträchtigungs- und Verfolgungsideen, akustische Halluzinationen, Ich-Störungen i.S. von Gedankeneingebung, im Affekt parathym, starr, innerlich unruhig, erheblich ambivalent, psychomotorisch verlangsamt, sozialer Rückzug besonders in den letzten Wochen, keine Krankheitseinsicht, Krankheitsgefühl und Behandlungsbedürfnis vorhanden

Therapieverlauf: (Dauer: 32 Tage)

Tag 2: Schlaf gut, sehr müde, liegt häufig im Bett

Tag 4: akustische Halluzinationen, mißtrauisch, ambivalent, parathym, Affekt sehr flach, drängt ständig auf Entlassung

- Tag 7: keine akustischen Halluzinationen, insgesamt sehr zurückgezogen, klagt über Obstipation und Müdigkeit
- Tag 9: weniger verschlossen, kooperativ, drängt nicht mehr auf Entlassung
- Tag 13: antriebsarm, starre Mimik, autistisch, akustische Halluzinationen und Verfolgungsängste deutlich weniger
- Tag 20: leichte diffuse Schmerzen, Übelkeit, allgemeine Abgeschlagenheit, psychopathologisch keine Änderung zur Vorwoche
- Tag 27: gelegentlich noch akustische Halluzinationen und Wahnwahrnehmung, affektstarr, antriebsarm, leicht denkzerfahren
- Tag 32: antriebsarm, keine produktiv psychotische Symptomatik außer gelegentlichen akustischen Halluzinationen, verschroben

Weiterbehandlung:

Fluanxol Depot und nach 4 Wochen Entlassung

Pat. Nr. 9. M.S., männlich, geb. 21.9.61

ICD.Nr. 295.3 1. stationäre Aufnahme
neuroleptisch nicht vorbehandelt

Aufnahmebefund:

Bewußtseinsklar, voll orientiert, im formalen Denken unauffällig, coenästhetische Mißempfindungen, Pat. hat das Gefühl, sein Kopf würde zusammenge-drückt, es würde ihm in den Rücken gestoßen. Ich-

Störungen i.S. von Depersonalisationserlebnissen, im Affekt verarmt, antriebsgehemmt, keine Krankheitseinsicht; seit ca. 2 Monaten akustische Halluzinationen, Verfolgungsideen

Therapieverlauf: (Dauer: 31 Tage)

- Tag 1: Pat. klagt über multiple körperliche Schmerzen
- Tag 2: coenästhetische Mißempfindungen völlig verschwunden. Um 14.00 Uhr orale Fröhldyskinesie
- Tag 4: weiterhin besonders abends Stimmen, wieder körperliche Mißempfindungen, im Affekt verlangsamt, kaum schwingungsfähig und auslenkbar
- Tag 8: Zunahme der körperlichen Mißempfindungen, deshalb kaum geschlafen, will Medikamente dann nicht mehr nehmen; keine Gedankenausbreitung mehr, keine Stimmen mehr; Dosiserhöhung
- Tag 9: 15.00 Uhr Unruhezustand
- Tag 10: in den letzten Tagen deutliche Tasikinese, Akineton
- Tag 17: keine Tasikinese mehr; psychopathologisch kein Hinweis mehr auf produktive Symptomatik, gelegentlich leichte Körpermißempfindungen, weiter autistisch, mißtrauisch
- Tag 24: autistisch, keine produktiven Symptome, vor dem Einschlafen Körpermißempfindungen

Tag 31: Pat. klagt über Unruhezustände, er könne kaum sitzen, nicht mehr ruhig im Bett liegen; der Zustand hält nur kurz an, keine medikamentöse Zusatztherapie erforderlich

Weiterbehandlung:

Umsetzen auf Taxilan

Pat. Nr. 10. S.K., männlich, geb. 16.6.29

ICD.Nr. 295.6 wiederholte stationäre Aufnahme
neuroleptisch nicht vorbehandelt

Aufnahmebefund:

Bewußtseinsklar, örtlich und zeitlich orientiert; ausgeprägtes Wahnsystem mit Beeinträchtigungs- und Verfolgungsideen; bei der Schilderung der paranoiden Wahninhalte erregt und maniert, sonst affektarm, feindselig, mißtrauisch, dysphorisch, fragliche Halluzinationen; im formalen Denken weitschweifig, hochgradig eingeengt, über die Wahnideen hinaus ist ein Gespräch kaum herstellbar; fehlendes Krankheitsgefühl, fehlende Krankheitseinsicht

Therapieverlauf: (Dauer: 28 Tage)

Tag 2: nach 3 x 50 mg Zotepin/die während der ersten beiden Tage deutlich schläfrig, orientiert, sonst unverändert

Tag 8: seit 5 Tagen nicht mehr müde, Personenverken-
nung, zurückgezogen, abwei-
send; deutlicher Fingertremor

- Tag 14: zugänglicher, verminderte Wahndynamik, unveränderter Wahninhalt, im formalen Denken weniger eingeengt; knüpft losen Kontakt zu einzelnen Mitpatienten; deutlicher Tremor der oberen Extremitäten
- Tag 21: Tremor ohne Behandlung deutlich geringer und auf die Hände beschränkt, psychopathologisch weiter gebessert
- Tag 28: affektiv aufgelockert, Feindseligkeit und Mißtrauen erloschen, aufgeschlossen-er, im formalen Denken wesentlich gebessert, Wahndynamik unverändert, leichter Fingertremor

Weiterbehandlung:

Haldol, Truxal, Fluanxol-Depot

Pat. Nr. 11. M.J., männlich, geb. 4.6.56

ICD.Nr. 295.6 wiederholte stationäre Aufnahme
neuroleptisch nicht vorbehandelt

Aufnahmebefund:

Bewußtseinsklar, zeitlich und zur Person orientiert, örtlich desorientiert, erhebliche Auffassungs- und Konzentrationsstörungen, ängstlich, wirkt getrieben; im formalen Denken Vorbeireden, ausgeprägte Denkzerfahrenheit, teils logorrhöisch, teils negativistisch, ein sinnvolles Gespräch ist nicht möglich, mißtrauisch, autistisch, abweisend, ambivalent; psychomotorisch gesteigert, stereotype Bewegungen; affektiv inadäquat, fragliche akustische Halluzinationen

Therapieverlauf: (Dauer: 28 Tage)

- Tag 2: während der ersten beiden Tage etwas müde, gelegentlich akustische Halluzinationen (Musik)
- Tag 7: deutlich ruhiger, weniger änstlich und abweisend, keine Halluzinationen, nach wie vor denkzerfahren und affektvermindert. Sondert sich von Mitpatienten ab, liegt am liebsten im Bett, neigt zur Verwahrlosung
- Tag 16: zugänglicher, geringer sozialer Kontakt, im formalen Denken geringfügig besser, sonst psychopathologisch unverändert, keine Nebenwirkungen
- Tag 22: affektiv aufgelockert, Auffassungs- und Konzentrationsvermögen etwas gebessert, sinnvolles Gespräch kurzzeitig möglich, dann wieder Danebenreden und denkzerfahren
- Tag 28: wesentlich ruhiger, affektiv deutlich gebessert, adäquat; umgänglich, freundlich, lacht bei Späßen, paranoide Inhalte wenig verändert

Weiterbehandlung:

Haldol

Pat. Nr. 12. H.K., männlich, geb. 24.11.39

ICD.Nr. 295.3 2. stationäre Aufnahme

3 Tage vor Zotepin-Beginn 20 mg Haldol

Aufnahmebefund:

Bewußtseinsklar, voll orientiert; sehr mißtrauisch, gespannt, ängstlich, abweisend, lehnt körperliche Untersuchung ab, krankheitsuneinsichtig; affektarm, akustische Halluzinationen in Form imperativer Stimmen, Gedankenentzug, Gedankenlautwerden, religiöse Größenideen, psychomotorisch verlangsamt

Therapieverlauf: (Dauer: 28 Tage)

- Tag 7: weiterhin sehr mißtrauisch und abweisend, EKG und EEG verweigert, Stimmenhören seltener; keine Nebenwirkungen
- Tag 14: zugänglicher, geringer sozialer Kontakt, keine akustischen Halluzinationen mehr, Wahninhalte deutlich geringer, krankheitsuneinsichtig
- Tag 23: stärkere Zugewandtheit, Wahndynamik erloschen, mäßiger Kontakt zu Mitpatienten
- Tag 28: Zustand unverändert gut, keinerlei Nebenwirkungen, EKG und EEG verweigert, drängt auf Entlassung

Weiterbehandlung:

Umstellen auf Haldol und nach 3 Tagen Entlassung

Pat. Nr. 13. G.A., weiblich, geb. 8.4.31

ICD.Nr. 295.3 3. stationäre Aufnahme

6 mg Haldol 4 Tage vor Zotepin-Beginn

Aufnahmebefund:

Bewußtseinsklar und voll orientiert, formale Denkstörungen mit Danebenreden und zerfahrenem Gedanken-

gang, ausgeprägtes religiöses Wahnsystem mit Verfolgungs-, Schuld- und Größenideen, akustische Halluzinationen i.S. von kommentierenden und imperativen Stimmen religiösen Inhalts, optische Halluzinationen (Geld- und Britvermehrung), affektiv inadäquat, Stimmung von subdepressiv bis läppisch-euphorisch wechselnd, Parathymien

Therapieverlauf: (Dauer: 28 Tage)

- Tag 2: starke Müdigkeit während der ersten beiden Tage
- Tag 5: nicht mehr müde, weiterhin imperative Stimmen, die sie zum Suizid überreden wollen als religiöses Opfer; will zur Sühne fasten und muß zum Essen überredet werden
- Tag 10: suizidaler Antrieb deutlich reduziert, weiterhin akustische und optische Halluzinationen, Schlaglosigkeit
- Tag 17: keine Halluzinationen mehr, Schlaf gut, keine Suizidgedanken, religiöse Wahnideen vermindert, guter sozialer Kontakt, hilft gern auf der Station
- Tag 28: keine Verfolgungsideen, Wahnstimmung erloschen, realitätsbezogen, affektiv unauffällig

Weiterbehandlung:

Haldol, Entlassung nach 2 Wochen

Pat. Nr. 14. S.K.-F., männlich, geb. 30.8.48
 ICD.Nr. 295.6 wiederholte Aufnahme
 3 Tage vor Zotepin-Beginn 30 mg Haldol und 50 mg
 Neurocil

Aufnahmebefund:

Bewußtseinsklar, voll orientiert, akustische Halluzinationen in Form von Melodien, " die im Kopf entstehen ", optische Halluzinationen, wobei er in irgendwelchen Gegenständen sinnentfremdete Bilder sieht, manchmal werden auch " Schriften " gesehen. Körperfühlstörungen in Form unangenehmer radioaktiver Strahlung, Gedankenabrisse, etwas gespannt, sonst affektiv unauffällig, im Antrieb etwas verlangsamt, subdepressive Stimmungslage

Therapieverlauf: (Dauer: 28 Tage)

- Tag 5: optische Halluzinationen verschwunden, nur noch gelegentlich Melodienhören, keine Körperfühlstörungen mehr; keine Müdigkeit
- Tag 12: frei von Halluzinationen, ruhig und entspannt, mangelnder Antrieb, kann nicht zur Arbeitstherapie überredet werden; Mundtrockenheit
- Tag 19: insgesamt sehr gute Besserung, keine formalen und inhaltlichen Denkstörungen; Obstipation, weitere Mundtrockenheit
- Tag 28: stabile Remission

Weiterbehandlung:

Umstellung auf Haldol

Pat. Nr. 15. K.H., männlich, geb. 6.12.56
 ICD.Nr. 295.3 2. stationäre Aufnahme
 3 Wochen vor Zotepin-Beginn 1 mg Haldol-decanoat

Aufnahmebefund:

Bewußtseinsklar, voll orientiert, optische und akustische Halluzinationen, Gedankenabreissen, ängstlich, starkes Spannungsgefühl, antriebsarm, ratlos, subdepressiv, feinschlägiger Fingertremor

Therapieverlauf: (Dauer: 25 Tage)

- Tag 2: schlecht geschlafen, Alpträume,
 " Stechen in der Lunge ": Lungenauf-
 nahme unauffällig
- Tag 6: weniger gespannt und ängstlich, klagt
 über Kopfschmerzen und Schwindel beim
 Aufstehen, RR 120/80 mm Hg
- Tag 13: deutlich ruhiger, Stimmung aufgeheitert,
 keine Halluzinationen mehr, im forma-
 len Denken unauffällig, nur noch ge-
 ringfügiger Fingertremor, Schlaf gut,
 kommt pünktlich von den Ausgängen
 zurück
- Tag 20: gelöst, psychopathologisch unauf-
 fällig, keine Nebenwirkungen
- Tag 25: drängt wegen des bevorstehenden Weih-
 nachtsfestes auf Entlassung

Weiterbehandlung:

Auf Haldol umgestellt und entlassen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Ackenheil, M. and Hippus, H.
Antipsychotic agents;
Clozapine in " Psychotherapeutic drugs, Part II.
Application " ed. by Usdin E. & Forrest S.J.,
Carcel Dekker, New York (1977)
- 2) Amamoto, H., Goto, T.
Clinical use of zotepine in schizophrenia.
Clin.Rep. 14, 1660-1682 (1980)
- 3) Angst, J. et al.
Über das gemeinsame Vorgehen einer deutschen und
schweizerischen Arbeitsgruppe auf dem Gebiet der
Psychiatrischen Dokumentation. Schweiz.Arch.
Neurol.Neurochir.Psychiatr. 100, 207 - 211 (1967)
- 4) Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumenta-
tion in der Psychiatrie = AMDP (Herausgeber):
Das AMDP - System. Manual zur Dokumentation
psychiatrischer Befunde: Springer - Verlag, Ber-
lin - Heidelberg - New York, 3. Aufl. (1979)
- 5) Arikawa, K., Musaka, H., Nonaka, K.
A clinical experience of a new neuroleptic,
zotepine on schizophrenic patients.
Jpn.J.Clin.Psychiatry 9, 653-666 (1980)

- 6) Arita, S., Imaoka, M., Sunami, M.
 Experience with a new antipsychotic drug, zotepine in schizophrenia.
 Basic Pharmacol.Ther. 7, 2609-2626 (1979)

- 7) Bardeleben, U. von, Benkert, O., Holsboer, F.
 Clinical and neuroendocrine effects of zotepine - A new neuroleptic drug.
 Pharmacopsychiat. 20, Special Issue I, 28-34 (1987)

- 8) Delay, J., Deniker, P.
 Die Behandlung von Psychosen mit einer von der Winterschlafmethode abgeleiteten neurolytischen Methode.
 In: Pharmako-Psychiatrie (Selbach, H., Hrsg.)
 S. 85 - 91.
 Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgemeinschaft (1952)

- 9) Fleischhacker, W.W., Stuppäck, C., Barnas, C.
 Low-dose zotepine in the maintenance treatment of schizophrenia.
 Pharmacopsychiat. 20, Special Issue I, 61-63 (1987)

- 10) Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. Osaka, Japan
Zotepine (Expose - 2nd Edition) (April, 1982)
- 11) Fujiwara, H., Koizumi, H., Sakai, A.
Clinical effects of a new antipsychotic drug,
zotepine on chronic schizophrenia.
Med.Consult.New Remedies 17, 571-604 (1980)
- 12) Harada, T., Fukuda, K., Fujiwara, Y.
Relation between antimanic effect and activity
of zotepine to serotonin (5HT₁) receptor.
Jpn.J.Neuropsychopharmacol. 6/7, 485-488 (1984)
- 13) Haug, H.-J.
Clinical experience with the neuroleptic zote-
pine - first results.
Pharmacopsychiat. 20, Special Issue I, 35-37
(1987)
- 14) Higashi, Y., Momotani, Y., Niinobu, K.
A clinical use of neuroleptic zotepine.
Basic Pharmacol-Ther. 7, 2681-2694 (1979)
- 15) Imai, H., Ohtani, W., Kondo, H.
Comparison of efficacy of zotepine and per-
phenazine in schizophrenia by double-blind,
controlled study.
Jpn.J.Neuropsychopharmacol. 2/3, 61ff (1980)

- 16) Ishida, T., Eto, J.

Clinical effect of a new antipsychotic drug,
zotepine on schizophrenia.

Med.Consult.New Remedies 17, 587-604 (1980)

- 17) Iwanaga, M., Okada, I., Ichinomiya, Y.

Clinical evaluation of zotepine in chronic
schizophrenia. A multi-institutional double-
blind study in comparison with propericiazine.

Rinsho Seishin Igaku (Jpn.Pharm.Ther.) 9/8,
121ff (1980)

- 18) Janssen, P.A.J.

The Butyrophenone Story.

In: Discoveries in Biological Psychiatry

(AYD, F.J., Blackwell, B., Hrgs.), S. 165-179

Philadelphia - Toronto: Lippinott (1970)

- 19) Janssen, P.A.J., Van Bever, W.F.M.

Butyrophenones and diphenylbutylamines.

In: Psychotherapeutic Drugs, Vol. 2 (Usdin, E.,
Forrest, I.S., Hrgs.) Part 2, S. 869 - 921.

New York - Basel: Marcel Dekker (1977)

- 20) Jimbo, K.

Clinical use of zotepine in schizophrenia.

Basic Pharmacol.Ther. 8, 289-306 (1980)

- 21) Kodama, R., Tokuda, Y., Satoh, S.
Clinical effects of zotepine in schizophrenia.
Clin.Psychiatry 22, 843-856 (1980)
- 22) Lai, H., Carino, M.A., Horita, A.
Chronic treatments with zotepine, thioridazine,
and haloperidol affect apomorphine-elicited
stereotypic behavior and striatal 3H-spiro-
peridol binding sites in the rat.
Psychopharmacology 75/4, 388-390 (1981)
- 23) Lai, H., Carino, M.A., Horita, A.
Antiserotonin properties of neuroleptic drugs.
Psychopharmacol.Biochem.Neurotransm.R. 11,
347-353 (1980)
- 24) Lai, H., Carino, M.A., Horita, A.
Effects of chronic haloperidol, thioridazine
and zotepine on apomorphine-elicited stereotypic
behaviour and 3H-spiroperidol binding sites in
the striatum of the rat.
Proc.West.Pharmacol.Soc. 24, 5-6 (1981)
- 25) Lai, H., Carino, M.A., Sperry, R., Horita, A.
Effects of microinjections of zotepine, thio-
ridazine and haloperidol into the striatum and
nucleus accumbens on stereotypic behaviour and
motor activity.

- J.Pharm.Pharmacol. 33/4, 252-254 (1981)
- 26) Langer, G. u. Heimann, H.
Psychopharmaka, Grundlagen u. Therapie
Springer Verlag Wien / New York (1983)
- 27) National Institute of Mental Health; 12-CGI.
Clinical Global Impressions.
In: Manual for the ECDEU Assessment Battery,
ed. by Guy W. and R.R.Bonato, 12-1 - 12-6,
2.Rev.Ed. Chevy Chase, Maryland (1970)
- 28) Noda, K., Suzuki, A., Okui, M.
Pharmacokinetics and metabolism of 2-chloro-
11-(2-dimethylaminoethoxy)dibenzo(b,f)thiepine
(zotepine) in rat, mouse, dog and man.
Arzneim.-Forsch. 29/10, 1595-1600 (1979)
- 29) Okada, M., Sarai, K., Hamano, H.
Comparison of efficacy of zotepine and tio-
tixene in schizophrenia by double-blind study.
Seishin Igaku (Clinical Psychiatry) 22/9,
947ff (1980)
- 30) Sarai, K., Okada, M.
Comparison of efficacy of zotepine and thio-
thixene in schizophrenia in a doubleblind study.
Pharmacopsychiat. 20, Special Issue I, 38-46
(1987)

- 31) Satoh, H., Fujiwara, T., Mori, J.
Effect of zotepine on fenfluramine-induced hyperthermia in rats.
Jpn.J.Pharmacol. 34/2, 261-263 (1984)
- 32) Satoh, H., Satoh, Y., Honda, F.
Effects of various drugs on dopaminergic systems.
Jpn.J.Pharmacol, 27/suppl. (55p) (1977)
- 33) Satoh, H., Satoh, Y., Mori, J.
Effect of zotepine and various drugs on apomorphine and methamphetamine-induced rotational behaviour in rats with unilateral lesions of the substantia nigra.
Jpn.J.Pharmacol, 33/2, 363-372 (1983)
- 34) Satoh, H., Shimomura, K., Mori, J.
Effect of zotepine on afterdischarge induced by electrical stimulation of amygdaloid nucleus in rats.
Jpn.J.Pharmacol. 32/2, 381-383 (1982)
- 35) Shimomura, K., Satoh, H., Hirai, O.
The central anti-serotonin activity of zotepine, a new neuroleptic, in rats.
Jpn.J.Pharmacol, 32/3, 405-412 (1982)

- 36) Stille, G., Hippus, H.
Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika (anhand von pharmakologischen - klinischen Befunden mit Clozapin). Pharmakopsychiat. Neuropsychopharmakol. 4. 182-191 (1971)
- 37) Tanaka, K., Hazama, H.
Clinical evaluation and serum concentration of zotepine.
Jpn.J.Clin.Psychiatry 10, 635-647 (1981)
- 38) Torii, H., Yoshimoto, H., Hiraguchi, M.
Clinical experience of zotepine in schizophrenia.
Basic Pharmacol.Ther. 7, 2651-2679 (1979)
- 39) Tsuchiya, H., Kawahara, R., Tanaka, Y.,
Hazama, H.
Generalized seizure during treatment of schizophrenia with zotepine.
Yonago Acta medica 29, 103-111 (1986)
- 40) Tsujimura, R., Nomura, J.
Clinical use of zotepine in schizophrenia.
Basic Pharmacol.Ther. 7, 2626-2650 (1979)
- 41) Uchida, S., Honda, F., Otsuka, M.
Pharmacological study of 2-chloro-11-(2-dimethylaminoethoxy)dibenzo(b,f)thiepine (zotepine),

a new neuroleptic drug.

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 29 (II), 1588-1594
(1979)

- 42) Uchitomi, Y., Yamawaki, S.

Effects of zotepine on serotonin (5-HT₁, 5-HT₂)
receptor function.- Pharmacological analysis
of behaviour and body temperature.

Jpn.J.Neuropsychopharmacol. 8, 315-322 (1986)

- 43) Ujike, H., Horii, S., Ebara, T., Otsuki, S.

Efficacy of zotepine in treatment of mania.

Jpn.J.Clin.Psychiatry 12, 1575-1586 (1983)

Am Ende der Arbeit möchte ich Herrn Priv.Doiz.Dr.H.E. Klein für die freundliche Überlassung des Themas und die stets gern gewährte Unterstützung danken sowie Frau Dipl.Psych.D.Dieterle für ihre Mithilfe insbesondere beim Erstellen der Statistik.

Mein Dank gilt ferner den Patienten, die sich an der Studie beteiligt haben, dem Pflegepersonal und den mitbehandelnden Ärzten, die mich immer verständnisvoll bei der Arbeit unterstützten.

LEBENS LAUF

Am 30.1.1945 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Leonhard Schmitt und seiner Ehefrau Maria, geb. Reger, in Weiden geboren. Hier besuchte ich von 1951 - 1955 die Volksschule, wechselte dann ans humanistische Gymnasium über und legte 1966 am Jean-Paul-Gymnasium in Hof das Abitur ab.

In Erlangen und München studierte ich zunächst Naturwissenschaften, ab 1969 Humanmedizin am Klinikum links der Isar und bestand am 16.12.1975 das medizinische Staatsexamen. Anschließend arbeitete ich als Medizinalassistent bzw. Assistenzarzt am Städt. Krankenhaus Weiden.

Seit September 1983 bin ich am Staatl. Gesundheitsamt Weiden ärztlich tätig.

